Conf. univ. Dr. Farmacist

VICAŞ LAURA GRAȚIELA

TEHNICĂ FARMACEUTICĂ



Editura Universităţii din Oradea – 2006

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
VICAŞ, LAURA GRAȚIELA
Tehnologie farmaceutică / Laura Grațiela Vicaş. – Oradea: Editura Universității din Oradea, 2006
Bibliogr.
ISBN (10)973-759-104-6; ISBN (13)978-973-759-104-3

615(075.8)

Editura Universității din Oradea este acreditată de CNCSIS

EDITURA UNIVERSITĂȚII DIN ORADEA ESTE ACREDITATĂ DE CNCSIS
CONFORM POZIȚIEI 149.

Tipar:
METROPOLIS SRL
Oradea, str. Nicolae Jiga nr.31
Tel.: 0729 845 160, 0788 845 160
Tel./ Fax: 0259 472 640
e-mail: metropolis@rdslink.ro

CUPRINS

Introducere

Medicamentul este considerat o ecuație cu mai multe necunoscute dar care este indispensabil organismului uman şi animal, asigurând o protecție şi securitate a sănătății noastre față de nenumărate bacterii, viruşi, paraziți, agenți de stres şi alți agenți agresori de diferite tipuri. Iată de ce sectorul farmaceutic s-a dovedit a fi unul dintre beneficiarii dezvoltării ştiinței şi tehnicii.

Formularea medicamentelor este un ansamblu de operații în elaborarea unui medicament nou în care se pleacă de la substanța medicamentoasă şi excipienți selectați în etapa de preformulare când se aleg procedeele tehnologice adecvate în vederea realizării formei farmaceutice dorite. Acestea se testează sub aspectul stabilității, purității, inocuității şi biodisponibilității în studii preclinice apoi se va stabili modul de preparare cel mai convenabil pentru a putea fi administrate la om sau animale.

Procesul formulării medicamentelor se întâlneşte la toate categoriile de medicamente atât la preparatele medicamentoase realizate la receptură cât şi cele industriale care pot suferi modificări în natura sau cantitatea excipienților sau ale variabilelor procesului tehnologic, deoarece acestea pot determina modificări ale calității.

În realizarea acestui curs am pornit de la ideea că medicamentul este destinat în primul rând bolnavului, dar în egală măsură medicului, justificându-i existența profesională şi conferindu-i eficiență. Medicamentul este util societății însăşi căreia îi aparține omul bolnav ştiut fiind că fiecare individ reprezintă o rotiță dintr-un angrenaj profesional sau social.

Dar importanța medicamentului, a realizării lui a fost menționată de foarte multă vreme. În acest sens celebrul medic şi alchimist Paracelsus preciza:

"Cerul şi pământul ar trebui să se sfărâme înainte ca medicamentul să dispară".

Capitolul I

MEDICAMENTUL. FORMA FARMACEUTICĂ. CLASIFICARE.

1.1. Medicamentul. Forma farmaceutică.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) defineşte medicamentul astfel: "reprezintă orice substanță sau produs destinat a fi utilizat cu scopul de a modifica sau studia un sistem fiziologic sau o stare patologică, în interesul pacientului căruia îi este administrat" ; vom putea defini medicamentul din punct de vedere al ştiințelor farmaceutice ca fiind mai mult decât o substanță ca atare ci o asociere de substanțe care se utilizează în scopul vindecării sau diagnosticării unei maladii prezente la om sau animale.

O altă definiție dată medicamentului este aceea de a fi considerat o asociere de substanțe care se folosesc pentru prevenirea, ameliorarea sau vindecarea bolilor, ce poate fi folosit de bolnav după un anumit mod de administrare.

Istoric. Medicamentul a apărut odată cu omul însuşi deoarece primele medicamente sunt menționate încă din antichitate.

Istoria medicamentului şi a actului farmaceutic a cunoscut mai multe etape în funcție de istoria omenirii:

- Perioada religioasă – emipirică
- Perioada filozofică
- Perioada experimentală, cu apogeu în secolul al XVII lea
- Perioada ştiințifică – determinată de cele mai multe descoperiri în domeniul ştiințelor naturii.

La vechii greci medicamentul era un remediu, un leac de realizarea căruia se ocupa o disciplină distinctă – farmacia galenică, definită de părintele farmaciei Claudius Galenus – ştiința şi arta preparării, conservării şi prezentării medicamentelor.

Plecând de la aceste începuturi s-a dezvoltat o ştiință complexă care studiază noțiunile teoretice şi practice privind formularea, prepararea (fabricarea), depozitarea, eliberarea şi evaluarea biofarmaceutică a medicamentelor care este *tehnologia farmaceutică*.

Procesul de administrare a medicamentelor în vederea rezolvării unor maladii este cunoscut sub denumirea de medicație.

Medicamentele se obțin plecând de la substanțe medicamentoase (droguri) ce pot fi de origine diferită:

- Naturală – minerală, animală, vegetală.
- Sinteză – obținute în baza unor procedee tehnologice de semisinteză sau sinteză.

Substanța medicamentoasă(farmaceutică sau activă) este acea componentă a unui preparat farmaceutic(medicament) care îi determină activitatea terapeutică de care este responsabil.

De asemenea este cunoscută şi noțiunea de drog sau principiu activ folosite inițial pentru substanțele care sunt extrase din produsele vegetale.

În majoritatea situațiilor pentru prepararea medicamentelor este necesar un proces tehnologic complex, ce însumează mai multe operații.

Tot forme farmaceutice sunt considerate şi unele preparate care în mod obişnuit nu se administrează ca atare, cum sunt tincturile şi extractele. Acestea se administrează prin diluare într-un vehicul şi uneori asociate cu alte componente.

Un nou concept pentru forma farmaceutică este şi acela de *sistem terapeutic* ce reprezintă o formă farmaceutică nouă care permite administrarea controlată pentru a rezolva probleme terapeutice specifice. Având în vedere definiția sistemului terapeutic acesta prezintă câteva avantaje:

- Alegerea celui mai potrivit agent terapeutic ținând cont de caracteristicile sale farmacocinetice;
- Administrarea substanțelor active pe calea cea mai potrivită pentru a evita efectele nedorite ce pot apare datorită nerespectării de către bolnav a recomandărilor cu privire la substanța medicamentoasă respectivă;
- Înlăturarea multitudinii de efecte adverse.

1.2. Clasificarea medicamentelor

Medicamentele (formele farmaceutice) pot fi clasificate în diferite categorii urmărind o serie de criterii de clasificare:

(a) După modul de formulare şi preparare:

- ***Medicamente oficinale***, sunt formele farmaceutice care se prepară după formule bine cunoscute şi prevăzute în Farmacopeea Română, ediția a X a şi a căror formulă este acceptată ca fiind înscrisă în farmacopee numai după folosiri îndelungate şi când devin preparate de largă utilitate;
- ***Medicamente magistrale***, sunt preparatele ale căror formulă este stabilită de medici sub formă de rețetă şi se prepară în receptură farmacie. Modul lor de preparare şi condițiile de calitate respectă normele indicate în farmacopeea în vigoare pentru grupa respectivă de din care fac parte. Ele au o durată redusă de valabilitate şi se prepară în cantități mici;

- ***Medicamente industriale(specialități farmaceutice)*** ce formează un grup de medicamente preparate în industria farmaceutică după formule aprobate de Ministerul Sănătății şi Agenția Națională a Medicamentului. Ele prezintă câteva caracteristici: au o compoziție fixă; poartă o denumire convențională; corespund din punct de vedere fizico-chimic şi biologic normelor impuse de farmacopee; sunt stabile, având o valabilitate de 1-5 ani; sunt cuprinse într-un nomenclator de medicamente întocmit de Ministerul Sănătății prin Agenția Națională a Medicamentului şi se reînoieşte anual.

(b) După concepția terapeutică

- ***Medicamentele alopate*** sunt concepute de medicina clasică şi constituie grupul medicamentelor folosite în mod curent în terapeutică.

La baza *medicației alopate* stă conceptul lui Hipocrate – *contraria contraris curantur* – ce aplică legea contrariilor. Conform acestei concepții, medicamentele acționează asupra maladiei în mod antagonist, neutralizându-i efectele ca antidot. Odată descoperită cauza bolii, se administrează un medicament pentru a-i stopa evoluția, obținându-se astfel vindecarea.

Concepția alopată se bazează pe cunoaşterea proprietăților fizico-chimice ale drogurilor, pe experimentul biologic şi rezultatul observațiilor clinice.

- ***Medicamentele homeopate*** sunt rezultatul aplicării unui alt concept al lui Hipocrate – *similia similibus curantur*. Deci *medicația homeopată* acționează după legea similitudinii. Un medicament homeopat este folosit împotriva unei boli dacă acesta provoacă la omul sănătos aceleaşi simptome ca maladia respectivă.

Exemplu: un medicament care produce la omul sănătos o stare febrilă şi acest medicament se administrează unui bolnav care are o stare febrilă identică va determina vindecarea.

În cazul medicației homeopate este foarte important să se cunoască ce acțiune prezintă medicamentul respectiv asupra omului sănătos.

Alegerea se va face şi în funcție de simptomele pe care bolnavul le prezintă.

Tratamentul homeopat prezintă următoarele caracteristici:

- este individualizat;
- se bazează pe studierea tipului constituțional;
- medicamentele homeopate se administrează în doze foarte mici, infinitezimale, diluțiile cele mai mari fiind cele mai active în terapia homeopată.

(c) După modul de întrebuințare

- ***Medicamentele de uz intern*** sunt preparate farmaceutice care introduse în organism au o acțiune sistemică.

Din acest grup fac parte numai medicamentele ce se administrează pe cale orală (per os) – soluții, pulberi, comprimate, capsule. Aceste medicamente preparate

în farmacie se etichetează cu eticheta de culoarea albastră ce poartă mențiunea “intern”.

- ***Medicamentele de uz extern*** sunt acelea care se aplică pe tegumente sau mucoase şi sunt utilizate pentru acțiunea lor locală. În acest grup sunt cuprinse soluții, spălături, unguente, supozitoare. Aceste medicamente preparate în farmacie se etichetează cu eticheta de culoare roşie cu mențiunea “extern”.
- ***Medicamentele injectabile*** sunt preparate administrate parenteral – subcutanat, intramuscular, intravenos şi care introduse în organism prezintă acțiune sistemică. Aceste medicamente preparate în farmacie se etichetează cu eticheta de culoare galbenă cu mențiunea “injectabil”.

(d) După sistemul de dipersie

Este cel mai corect criteriu de clasificare din punct de vedere al tehnologiei de preparare.

- ***Dispersii moleculare(omogene)*** – care la rândul lor, în funcție de acțiunea solventului asupra substanțelor active sunt grupate în două categorii:
  - *medicamente obținute prin dizolvare* – soluții apoase, alcoolice, heteroalcoolice, uleioase care se pot administra intern, extren sau parenteral.
  - *Medicamente obținute prin extracție* – macerate, infuzii, decocturi, tincturi, etc.
- ***Dispersii coloidale (ultramicroeterogene)*** – grup din care fac parte dispersiile de compuşi macromoleculari (mucilagii) – carboximetilceluloza sodică, metilceluloza, guma arabică, guma tragacanta etc.
- ***Dispersii mecanice*** care din punct de vedere a stării de agregare se împart în trei grupe:
  - lichide – emulsii, suspensii;
  - semisolide (moi) – unguente, supozitoare;
  - solide – pulberi, comprimate, capsule.

Capitolul II

CALEA DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTELOR

În funcție de tratamentul pe care medicul doreşte să-l aplice pacientului, de viteza de acțiune, de durata tratamentului, de biodisponibilitatea preparatului, dependent şi de tipul de individ se alege calea de administrare a medicamentelor astfel încât substanța medicamentoasă să fie cedată în mod corespunzător.

Căile de administrare ale medicamentelor sunt:

a) **Calea orală (per os, enterală)** cea mai folosită cale pentru administrarea medicamentelor astfel încât să obținem acțiunea sistemică a substanțelor. Medicamentele sunt aduse la nivelul tractului digestiv de unde substanța medicamentoasă este absorbită la nivelul mucoasei gastrice. Administrând astfel medicamentele există riscul unei întârzieri în obținerea efectului terapeutic, o absorbție neregulată precum şi posibilitatea distrugerii substanței medicamentoase de către sistemul enzimatic digestiv.

Pe această cale sunt administrate soluțiile de uz intern, emulsii şi suspensii de uz intern, pulberi, comprimate, capsule, sisteme terapeutice cu cedare controlată.

b) **Calea parenterală** este calea care evită în administrarea medicamentelor primul pasaj hepatic şi este preferată în cazurile de urgență şi la bolnavii necooperanți sau incapabili de a folosi alte căi de administrare a medicamentelor. Cele mai utilizate căi parenterale sunt: subcutanat (s.c.), intramuscular (i.m.), intravenos (i.v.). Este cea mai rapidă cale de absorbție a medicamentelor iar dintre căile parenterale calea care duce la o biodiponibilitate a medicamentelor în proporție de 100% este calea intravenoasă deoarece medicamentul ajunge direct în circulația sistemică prin modul de administrare.

c) **Calea rectală şi vaginală** când medicamentele sunt aplicate la nivelul mucoasei anale respectiv vaginală. Sunt căi cel mai adesea folosite pentru acțiunea locală a medicamentelor pentru rezolvarea unor maladii ale mucoaselor respective. Excepție de la această regulă îl reprezintă calea rectală când se pot obține şi

efecte sistemice ale medicamentelor. Administrate şi în acest mod a substanțelor active evită bariera hepatică, dar absorbția poate fi dificilă şi neregulată.

d) **Calea topică** cu aplicare pe tegumente şi mucoase este folosită pentru a obține o acțiune locală. Pe această cale se aplică forme farmaceutice din grupul – soluții, emulsii, suspensii, aerosoli – spray, unguente, pulberi. Aceste preparate sunt aplicate pe piele, mucoasa conjunctivală, nazală, auriculară. Se recomandă ca soluțiile medicamentoase aplicate să aibă o vâscozitate mai crescută pentru ca preparatul să adere mai bine pe mucoasele respective. Şi calea topică de administrare poate fi folosită pentru obținerea unor efecte sistemice ale medicamentelor dar absorbția medicamentelor este neregulată.

e) **Calea respiratorie** constă în aplicarea medicamentelor la nivelul căilor respiratorii, zonă cu o suprafață de absorbție foarte mare. Medicamentele aplicate astfel sunt un grup aparte de dispersii eterogene de solid în lichid sau solid în gaz numite aerosoli iar dimensiunea particulelor trebuie să fie foarte mică pentru a putea penetra la nivelul căilor respiratorii.

Capitolul III

CONDIȚIONAREA MEDICAMENTELOR

Condiționarea medicamentelor este o operație complementară preparării medicamentelor şi constă în redarea formei farmaceutice, un înveliş care să-i confere protecție medicamentului din momentul preparării şi până la folosire, dându-i aspectul definitiv.

Unele medicamente vor putea fi condiționate astfel încât această etapă a condiționării să fie considerată o prelungire a preparării, reprezentând etapă de *condiționare primară*.

Pentru ca medicamentul să prezinte o protecție completă este adus în final într-un ambalaj de carton etapă care reprezintă etapa de *condiționare secundară.*

Ambalajul medicamentelor trebuie să îndeplinească în primul rând funcția de protecție şi de conservare a conținutului, iar în al doilea rând să faciliteze manipularea, transportul, distribuirea şi eliberarea medicamentului.

Condiționarea unui medicament este reprezentată de mai multe elemente care să îndeplinească următoarele roluri:

a) ***Rol de protecție*** – împotriva solicitărilor mecanice – şocuri, lovituri, vibrații, a factorilor climatici – umiditate, temperatură, presiune, lumină, microorganisme.
b) ***Rol funcțional*** – acela de a facilita manipularea medicamentului, depozitarea lui şi folosirea acestuia de către bolnav.
c) ***Rol de identificare şi informare***, funcție ce se referă la date privind conținutul acestuia. Materialul de condiționare(ambalajul) trebuie să aibă o etichetă inscripționată astfel încât medicamentul să fie uşor identificabil atât de către farmacist cât şi de pacient. Pe lângă etichetă medicamentele vor fi însoțite de prospect, blanchetă de hârtie ce va conține date privind modul de administrare al medicamentului respectiv, efectele adverse, efectele secundare, condiții de păstrare, seria de fabricație şi termenul de valabilitate.
d) **Rol de promovare** a medicamentului, ambalajul prezentând o armonie intre aspectul exterior şi conținut. Medicamentul gata condiționat trebuie să inspire încredere bolnavului.

În Farmacopeea Română ediția a X a sunt prevederi precise cu privire la ambalajul medicamentelor.

În prezent în industria farmaceutică se foloseşte o gamă diversificată de materiale de condiționare.

Hârtia şi materialele celulozice sunt folosite de foarte mult timp. Ele însă nu oferă protecție suficientă împotriva umidității şi oxigenului din atmosferă. Ulterior s-a recurs la acoperirea hârtiei cu folii de material plastic sau ceruri, acestea având doar rol de suport, funcția protectoare fiind tot a materialului celulozic. Se foloseşte hârtia acoperită cu amestecuri de parafină, clorură de vinil, siliconi, alcool polivinilc.

Metalul este un material de condiționare folosit pentru un grup mai restrâns de preparate şi este folosit pentru obținerea tuburilor, cutiilor perforate, recipientelor pentru aerosoli, garnituri metalice pentru închiderea etanş a flacoanelor pentru preparatele sterile.

Cel mai folosit metal este aluminiul iar când medicamentele sunt incompatibile cu acesta se foloseşte cositorul.

Sticla este singurul material de condiționare folosit pentru ambalarea formelor farmaceutice. Prezintă următoarele proprietăți:

- Inerție chimică. Dar sunt cazuri când sticla prezintă alcalinitate datorită materialelor din care sunt obținute – silicați. Această alcalinitate poate fi o problemă pentru condiționarea soluțiilor parenterale deoarece la temperatura la care are loc sterilizarea, sticla poate imprima alcalinitate soluției şi astfel stabilitatea preparatului este modificată.
- Transparența, proprietate care este favorabilă pentru stabilirea clarității soluțiilor medicamentoase.
- Impermeabilitate pentru agenții chimici şi cei proveniți din mediul exterior.
- Rezistența la şocuri termice şi chimice.
- Stabilitate – sticla nu se degradează nici chiar în condiții de mediu nefavorabile şi protejează substanțele medicamentoase de factorii exteriori.

Sticla poate prezenta şi o serie de dezavantaje :

- Fragilitatea, ceea ce impune obținerea recipientelor de condiționare care să fie cu pereți groşi pentru a fi rezistente la şocuri mecanice şi la transport;
- Densitate specifică mare, care poate fi redusă doar parțial şi datorită acestei densități sunt mai dificil de transportat.

Dar în tehnologia farmaceutică tot mai mult sunt înlocuite materialele de condiționare tradiționale cu cele obținute din ***plastomeri, elastomeri,*** iar pentru sistemele de închidere se folosesc pe lângă cele amintite şi ***cauciucurile naturale şi de sinteză*.**

Sistemul de închidere este acea parte din recipientul de condiționare care poate să permită accesul pacientului la medicament pentru al putea administra conform posologiei recomandate de medicul curant. Trebuie astfel ales sistemul de închidere încât să permită un schimb cât mai redus între preparat şi mediul exterior, să faciliteze accesul la conținut, să permită o prelevare cât mai corectă a dozelor iar copiii să aibă un acces limitat la medicamentul respectiv.

Farmacopeea Română ediția a X a foloseşte pentru închiderea recipientelor de conservare a medicamentelor următoarele expresii: “bine închis”, “închis ermetic”.

Capitolul IV

STABILITATEA MEDICAMENTELOR

Formele farmaceutice reprezintă sisteme disperse supuse legilor termodinamicii.

Medicamentele sunt într-o stare de echilibru, dar se pot descompune prin cedarea energiei libere, moment în care ele au valoare terapeutică scăzută sau redusă la zero.

Normele de calitate în vigoare consideră că un medicament este stabil până când cantitatea de substanță activă din compoziția medicamentului atinge procentul de 90% din concentrația inițială.

Un medicament este considerat practic **stabil** dacă păstrat în condiții corespunzătoare, îşi menține neschimbate caracteristicile înscrise în monografia respectivă într-o perioadă de timp bine stabilită numită **perioadă de valabilitate**.

Această perioadă de valabilitate pentru unele medicamente este foarte scurtă iar pentru altele poate fi de câtiva ani, motiv pentru care este obligatorie menționarea pe eticheta produsului atât a datei de preparare cât şi a datei de expirare a produsului farmaceutic.

În Farmacopeea Română ediția X a întâlnim expresiile:

- " se prepară la nevoie" sau "se prepară în cantități mici" în cazul în care preparatul are o valabilitate limitată.
- pentru preparatele farmaceutice realizate la receptură se consideră că perioada de valabilitate pentru produse este de cel mult 2 luni. Soluțiile extractive apoase au o valabilitate scurtă de 6-7 zile.

Pentru preparatele obținute industrial valabilitatea este de 5 ani dacă nu există altă prevedere.

Factorii care influențează stabilitatea medicamentelor pot fi grupați în factori interni şi factori externi.

A. Factorii interni

Un preparat farmaceutic, în general, are mai multe componente asociate care în anumite condiții pot reacționa între ele, determinând degradarea preparatului sub influența diferiților factori care provin din structura preparatului, fie datorită unei asocieri necorespunzătoare a substanțelor într-un preparat sau posibilitatea apariției reacțiilor dintre componente. Aceste reacții pot să apară chiar din momentul preparării medicamentelor şi reprezintă grupul *incompatibilităților farmaceutice*.

Prin incompatibilitate farmaceutică se înțelege interacțiunea dintre componentele unui medicament apărute în timpul preparării. Aceste interacțiuni nedorite pot să fie observate cu ochiul liber sau nu, grupându-se astfel în două categorii:

a) *Incompatibilitățile manifeste* sunt modificările care pot fi percepute senzorial;
b) *Incompatibilitățile ascunse (mascate)*- care nu pot fi observate senzorial iar pentru depistarea lor sunt necesare aplicarea unor metode de analiză.

De asemenea, în funcție de natura proceselor care duc la modificări în structura preparatului farmaceutic incompatibilitățile pot fi:

a) *Incompatibilități de natură fizică*: absorbția unor componente la suprafața materialelor de condiționare, dizolvarea materialului de condiționare în solventul prepratului farmaceutic etc.;
b) *Incompatibilități de natură chimică* care se pot materializa prin reacții de neutralizare, oxido-reducere, cu formare de complecşi etc.

B. Factorii externi

Reprezintă grupul de factori proveniți din mediul exterior şi care pot influența negativ calitatea medicamentului determinând o serie de procese de instabilitate.

1) ***Ambalajul.*** Materialele din care sunt condiționate recipientele sunt de natură diferită şi pot influența stabilitatea medicamentelor prin acțiunea:

✓ Alcaliilor cedate de sticlă din care sunt obținute flacoanele de condiționare;
✓ Ionilor metalici cedați de metalele din recipiente;

determinând modificări în compoziția preparatelor farmaceutice.

Ca urmare, Farmacopeea Română ediția X a subliniază faptul că recipientele şi sistemele de închidere nu trebuie să interacționeze cu substanțele din preparatele farmaceutice.

2) ***Aerul.*** Prin componentele sale: oxigen, dioxid de carbon, umiditate, microorganisme etc., poate accelera procesele de degradare ale medicamentelor.

Astfel, Farmacopeea Română ediția X a recomandă păstrarea medicamentelor în două categorii de recipiente:

✓ *recipiente bine închise* reprezentând sistemele de închidere astfel încât conținutul să fie protejat de acțiunea mediului extern prin evitarea contaminării cu produse solide sau lichide, în condiții corespunzătoare de conservare, manipulare şi transport.
✓ *recipiente închise etanş* care să protejeze conținutul de acțiunea mediului extern prin evitarea contaminării cu produse solide, lichide, gazoase, microorganisme, să evite pierderea apei de cristalizare sau evaporarea soluției în condiții corespunzătoare de conservare, manipulare şi transport.

Pentru preparatele higroscopice sau delicvescente farmacopeea recomandă pentru conservare să fie : "ferite de lumină" sau să fie păstrate "la loc uscat".

3) ***Temperatura.*** Variațiile de temperatură peste limitele înscrise în farmacopee la fiecare produs duc la descompunerea chimică sau modificări de natură fizică.

Conform Farmacopeiei Române ediția X a pentru conservarea medicamentelor intervalele de temperatură pentru păstrare sunt cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabel nr.1. Intervale de temperatură pentru conservarea medicamentelor

Expresii înscrise în FR X	**Intervalele de temperatură**
La rece	2 - 8°C (0 – 6°C)
La loc răcoros	8 - 15°C (6 – 15°C)
La temperatura camerei	15 - 25°C (15 – 20°C)
La cald	30 - 40°C (20 – 30°C)

4) ***Lumina.*** Este un factor de activare al reacțiilor de degradare a medicamentelor de aceea menționează pentru unele medicamente păstrarea "*ferit de lumină*" ceea ce înseamnă că medicamentele respective se vor păstra în recipiente ce nu permit pătrunderea radiațiilor luminoase.

Pe tot parcursul conservării lor, medicamentele pot suferi o serie de modificări fizice, chimice sau microbiologice.

Fenomenele prin care într-un medicament au loc modificări ce fac produsul farmaceutic necorespunzător la administrare se numeşte INSTABILITATE.

a) ***Modificările chimice*** reprezintă grupul de transformări profunde care afectează calitatea medicamentelor fiind mai mult sau mai puțin intense în funcție de viteza de reacție. Cele mai importante transformări sunt:

Solvoliza (hidroliza) când are loc descompunerea substanțelor medicamentoase în urma reacției cu solventul.

Hidrolizează substanțele medicamentoase din grupul esterilor, amidelor, eterilor, ş.a.m.d.

Pentru a împiedica hidroliza substanțelor se recurge la o serie de soluții, respectiv:

- ✓ Ajustarea pH –ului soluției la o valoare de stabilitate optimă;
- ✓ Înlocuirea parțială sau totală a apei cu un solvent ce are constantă dielectrică mică;
- ✓ Formarea de combinații complexe în care agentul complexant reduce viteza reacției de hidroliză;
- ✓ Adăugarea de agenți tensioactivi în concentrație mai mică decât concentrația micelară critică;
- ✓ Înlocuirea substanței medicamentoase solubile cu o sare sau un ester mai puțin solubil.

Oxidarea apare la un grup mare de substanțe din grupul narcoticelor, steroizilor, vitaminelor, antibioticelor, epinefrina, etc. care au în moleculă grupări funcționale susceptibile de oxidare: fenol, eter, tiol, tioester, nitrit, aldehidice ş.a.m.d.

Acest proces are loc sub acțiunea oxigenului atmosferic sau prin acțiunea radicalilor liberi proces numit *autooxidare*.

Pentru a împiedica procesul de oxidare al substanțelor medicamentoase se reduce cantitatea de oxigen din formele farmaceutice prin diferite metode:

- ✓ Procesul de dezaerare a preparatelor farmaceutice;
- ✓ Barbotarea unui gaz inert – azot, dioxid de carbon;
- ✓ Adăugarea de substanțe antioxidante, respectiv substanțe cu potențial oxidativ superior substanțelor medicamentoase: sulfit de sodiu, bisulfit de sodiu, tiosulfat de sodiu, sulfoxinat de sodiu, clorhidrat de cisteină;
- ✓ Adăugarea de agenți de chelatare care îmbunătățesc proprietățile antioxidanților ca urmare se asociază cu aceştia. Exemplu: acid tartric, acid etilendiaminotetraacetic.

Fotoliza este o reacție complexă de oxido-reducere şi polimerizare ce are loc prin acțiunea luminii asupra moleculelor de substanță medicamentoasă, reacție ce poate fi întâlnită la: tetracicline, vitamine, etc. Pentru a evita fotoliza substanțelor medicamentoase se vor păstra în ambalaje impermeabile pentru lumină.

Racemizarea este un proces prin care are loc schimbarea activității optice a substanțelor medicamentoase ceea ce duce la micşorarea activității biologice, terapeutice a preparatelor farmaceutice. Este cunoscut faptul că cele mai active terapeutic sunt formele levo ale substanțelor medicamentoase.

Izomerizarea este un proces ce determină trecerea substanțelor active dintr-o formă izomerică în alta cu anularea sau reducerea activității terapeutice a acestora.

Modificarea valorii pH-ului influențează în mod negativ stabilitatea preparatelor farmaceutice. Astfel, s –a constatat că o scădere sau creştere a valorii pH-ului doar cu o unitate de pH duce la o schimbare a constantei vitezei de degradare de 10 ori mai mare.

b) ***Modificările fizice*** sunt mai reduse la număr în comparație cu degradările chimice:

- ✓ **Higroscopia şi eflorescența** sunt modificări fizice ale stării de agregare prin lichefierea unor pulberi sau volatilizarea lichidelor.
- ✓ **Sedimentarea la suspensii** are loc prin modificarea gradului de dispersie a formelor farmaceutice respective.
- ✓ **Polimorfismul** apare la formele farmaceutice ce conțin substanțe active ce în timpul conservării tind de a trece din forme metastabile, active terapeutic în forme stabile dar inactive terapeutic.
- ✓ **Adsorbția** este un proces prin care unele substanțe au capacitatea de a reține la suprafața lor diverse molecule sau ioni.

Reacțiile de degradare ale preparatelor farmaceutice şi în mod special ale substanțelor farmaceutice prezintă o cinetică diferită, iar ecuația reacțiilor este dată de formula:

$$V = k * c^n$$

unde, n = 0 , ecuația reprezintă cinetica reacțiilor de ordin 0, când viteza de reacție nu se modifică, iar ecuația devine

$$V = k = - dc/dt$$

n = 1, ecuația reprezintă cinetica reacțiilor de ordin 1, când viteza de reacție de la un maxim scade cu trecerea timpului, iar ecuația devine:

$$v = dc/dt = k * c$$

c) *Modificări microbiologice*

Contaminarea microbiologică se poate efectua cu bacterii, drojdii, ciuperci, alge afectând puritatea medicamentelor.

Prezența acestor microorganisme sau a produşilor de metabolizare (substanțelor pirogene) vor determina creşterea toxicității preparatelor farmaceutice.

Dacă se ia în considerare obligativitatea lipsei contaminării microbiologice, preparatele farmaceutice sunt cuprinse în două categorii:

- ✓ Preparate sterile la care este absolut necesară absența totală a microorganismelor şi pirogenelor. Din acest grup fac parte medicamentele parenterale, preparatele oftalmice, cele care se aplică pe pielea sugarilor, tegumente arse, leziuni deschise, preparate ce conțin antibiotice.
- ✓ Preparate nesterile la care se impune doar absența microorganismelor patogene: Salmonella, E.coli, Staphilococus, etc. În acest grup sunt cuprinse medicamentele orale şi cele cu aplicare topică.

Este necesară o cercetare aprofundată pentru a stabili degradările posibile şi factorii ce influențează modificările care pot apare într-un preparat farmaceutic: căldura, lumina, oxigenul atmosferic, umiditatea, substanțele care sunt asociate, ş.a.m.d.

Astfel, se impune controlul conservării medicamentelor când acestea sunt supuse acțiunii condițiilor exterioare de păstrare: temperatură ridicată, variații ale luminii, umiditate crescută, variații ale pH-ului, acțiunea unor agenți oxidanți sau reducători. În acest mod se poate da preparatului medicamentos un termen aproximativ de valabilitate. Aceste metode aplicate pentru determinarea termenului de valabilitate reprezintă grupul *testelor de îmbătrânire accelerată* (artificială).

Cel mai studiat factor în metodele de îmbătrânire accelerată este temperatura. Astfel, preparatele sunt supuse acțiunii temperaturii de 50^oC cu păstrarea medicamentului la această valoare a temperaturii câteva ore sau zile, iar apoi prin extrapolare se determină termenul de valabilitate la temperatura normală.

Supradozarea medicamentelor cu stabilitate limitată. Pentru unele forme farmaceutice care conțin substanțe instabile prin natura lor şi greu de stabilizat se admite supradozarea. Acest act este posibil numai în cazul în care nu se aduc prejudicii bolnavului. Supradozarea se admite numai la medicamentele cu o posologie mai puțin riguroasă. În acest caz sunt necesare teste clinice care să dovedească că prin supradozare nu se ajunge la preparate toxice. Se poate aplica la preparatele cu vitamine şi antibiotice, supradozarea practicându-se în procent de 10-30% față de valoarea declarată.

Capitolul V

CALITATEA MEDICAMENTELOR

Farmacopeea Română cuprinde o serie de norme privind calitatea medicamentelor atât pentru cele obținute la receptură cât şi pentru cele industriale.

La nivel industrial controlul calității se urmăreşte în fiecare etapă de producție.

Astfel, în faza de experimentare se efectuează teste farmacologice, toxicologice şi clinice. Sunt probe care se efectuează doar în această etapă ele neputând fi repetate în celelalte etape ale ciclului de producție. În fazele intermediare se vor efectua o serie de testări fizico-chimice.

În studiul calității produselor există aşa-numita *calitate intrinsecă* determinată de o formulare optimă şi de un proces de producție bine stabilit şi supus unui control exigent în toate fazele. Calitatea produselor va trebui să fie garantată de producător.

Pe lângă calitatea produselor este absolut necesară şi supravegherea riguroasă, începând de la alegerea materiei prime şi până la punerea acestui medicament la dispoziția bolnavului.

Prin *calitatea medicamentului* se înțelege un ansamblu de caracteristici care vizează toate stadiile de producție de la materia primă la produsul finit.

Organizația Mondială a Sănătății a adoptat un document privind "*buna practică a fabricării şi controlului calității medicamentului*" – Good Manufacturing Practices – G.M.P. – ce cuprind norme de calitate pentru toate etapele de producție. La noi în țară sunt cunoscute sub denumirea de Reguli de Bună Fabricație(R.B.F.).

Aceste documente trebuie să cuprindă date asupra materiilor prime(substanțe active şi adjuvanți) şi instrucțiuni privind precauțiile ce trebuiesc luate pe parcursul ciclului de producție.

Documentele se referă şi la buna funcționare a instalațiilor de producție şi necesitatea inspectării lor.

Conform G.M.P. sunt efectuate analize asupra materiilor prime, a operațiilor de fabricație, sterilității când este cazul, la condiționarea medicamentelor, etichetarea ambalajului, dar se aplică controlul calității pe tot parcursul ciclului de producție, asupra modului de conservare şi stocare chiar şi îmbrăcămintea personalului.

Pentru medicamentele ce conțin substanțe puternic active, instabile sau din categorii speciale se prevede un control dublu. După ce sunt declarate de producător ca şi corespunzătoare normelor de calitate sunt păstrate " în carantină " până când analizele sunt repetate în cadrul Laboratoarelor de la Agenția Națională a

Medicamentului (ANM) care le vor confirma calitatea şi vor elibera autorizația de punere pe piață.

De asemenea calitatea medicamentelor trebuie urmărită şi în perioada comercializării lor. La nivelul depozitelor de medicamente şi în farmacii se efectuează investigații periodice de control al calității medicamentelor.

Pentru controlul calității medicamentelor s-au emis Norme de Calitate, ele cuprinzând specificații privind metodele de analiză care se aplică pentru a evalua integritatea preparatelor farmaceutice şi bineînțeles şi a materiilor prime.

În controlul calității produselor farmaceutice se urmăresc identitatea, puritatea, conținutul, condiționarea, diferite alte caracteristici ale preparatelor. Chiar şi în monografiile cuprinse în farmacopee sunt cuprinse aceste specificații ce trebuiesc urmărite pe parcursul controlului calității preparatelor farmaceutice.

Alte prevederi sunt cuprinse în standardele şi normele interne ale producătorului.

Pentru preparatele farmaceutice care se obțin la receptură, condițiile de calitate sunt incluse în monografia de generalități a formei farmaceutice respective.

Calitatea unui medicament se poate exprima prin două caracteristici – puritate şi inocuitate.

5.1. Puritatea medicamentelor

În baza unor norme oficiale privind contaminarea chimică, mecanică şi microbiologică referitor la toate formele farmaceutice se urmăreşte puritatea medicamentelor.

Contaminarea chimică se verifică ținând cont de faptul că impuritățile chimice pot să apară în următoarele cazuri:

- ✓ În urma separării după extracție a produşilor naturali obținuți prin acest proces;
- ✓ În etapa de sinteză, când apar produşii intermediari sau secundari de reacție;
- ✓ Prin degradarea unor substanțe medicamentoase;
- ✓ Apariția unor substanțe ce pot fi cedate în preparat din materialul de condiționare.

Contaminarea mecanică se realizează prin verificarea existenței în preparat a unor impurități provenite din mediul înconjurător, bucăți de sticlă, metal, lemn sau material plastic. În cazul preparatelor parenterale există posibilitatea contaminării cu fibre de azbest ceea ce ar putea produce la bolnav fibroza pulmonară şi în unele cazuri neoplasm.

Contaminarea microbiană poate fi prevenită prin adaos de conservanți ce acționează bactericid – bacteriostatic (tabel nr.2.).

Tabel nr.2. Conservanți folosiți pentru preparatele farmaceutice

Conservanți	Concentrația (%)
ALCOOLI Alcool etilic Clorbutanol Alcool benzilic	 5 – 79 0,5 0,5 – 2,0
ACIZI ŞI SĂRURI Acid benzoic Benzoat de sodiu	 0,2 1
FENOLI Fenol Crezolul	 0,06 – 0,5 0,10 – 0,25
ESTERI p-hidroxibenzoat de metil p-hidroxibenzoat de propil	 0,10 – 0,20 0,02 – 0,05
SARURI CUATRENARE DE AMONIU Clorura de cetilpiridiniu Clorura de benzalconiu	 0,01 – 0,025 0,01 – 0,025
COMPUŞI ORGANICI CU AZOT Clorhexidina	 0,005 – 0,01
COMPUŞI ORGANOMERCURICI Boratul de fenilmercur Nitratul de fenilmercur Tiomersalul	 0,0001 – 0,0002 0,002 – 0,005 0,002 – 0,015

5.2. Inocuitatea medicamentelor

Aceasta caracteristică a medicamentelor se referă la date privind toxicitatea posibilă determinată de substanța activă şi efectele adverse pe care le poate determina. Relația structură – toxicitate depinde de doi factori:

- ✓ Farmacocinetica substanței medicamentoase ce urmăreşte stabilitatea unei anumite concentrații a acesteia după administrare şi până la receptorii săi specifici din organism;
- ✓ Intercațiunea substanței medicamentoase cu receptorii.

Se consideră că toate medicamentele prezintă o toxicitate la o anumită doză numită *doză toxică*.

Însă, cantitatea de substanță medicamentoasă care determină eficiența sa terapeutică se numeşte *doză terapeutică*.

Reacțiile adverse sunt răspunsuri nocive ale pacienților după administrarea unui medicament în doze terapeutice.

Studiile din toxiclogia clasică arată că orice medicament la o anumită concentrație devine toxic pentru organism, această concentrație fiind cunoscută sub denumirea de *doză letală* (DL_{50}).

Testarea inocuității se face prin teste biologice, determinându-se doza letală DL_{50} şi doza eficientă(efectivă) DE_{50}.

Pentru un medicament cu eficiență terapeutică, concentrația la care se obține efectul terapeutic este mult diferită de concentrația la care apar efectele toxice.

Raportul dintre doza letală şi doza eficientă reprezintă indicele terapeutic al medicamentului (I).

Capitolul VI

NOȚIUNI GENERALE DE BIOFARMACIE BIODISPONIBILITATEA MEDICAMENTELOR

Pentru tehnologia farmaceutică o importanță deosebită reprezintă problemele legate de influența pe care o are forma farmaceutică asupra acțiunii terapeutice a substanțelor medicamentoase.

La început tehnica farmaceutică urmărea realizarea unor medicamente bine dozate într-o formă farmaceutică şi să fie cât mai uşor acceptate de bolnav.

Studiul acțiunii substanțelor medicamentoase în organism este reprezentat de o ramură a farmacologiei, *farmacodinamia*. Însă, transformările pe care o substanță medicamentoasă le suferă de la administrare până la obținerea efectului terapeutic şi eliminarea din organism sunt studiate de *farmacocinetică*.

Biofarmacia studiază relațiile între proprietățile fizice şi chimice ale substanțelor medicamentoase, a formelor farmaceutice şi efectele lor biologice observate după administrarea medicamentului, avându-se în vedere factorii fiziologici capabili să modifice răspunsul terapeutic al acestora.

Răspunsul terapeutic al substanțelor medicamentoase este influențat de o serie de factori:

- ✓ Tipul de formă farmaceutică;
- ✓ Parametrii fiziologici legați de vârstă, sex, stare patologică, motilitate intestinală etc.

Studiul biofarmaceutic al unui medicament se bazează pe numeroase teste efectuate " în vitro".

În terapie se folosesc substanțe medicamentoase care sunt condiționate în diferite forme farmaceutice fiind administrate pe căi diferite. De la locul de aplicare substanța medicamentoasă trebuie să străbată mai multe etape grupate în trei faze şi care reprezintă *farmacocinetica substanței*:

1. **faza biofarmaceutică** - sau farmaceutică care constă în eliberarea substanței medicamenoase din forma farmaceutică, dizolvarea sa în lichidele biologice;
2. **faza farmacocinetică** în care este urmărită absorbția, distribuția, metabolizarea şi eliminarea substanței medicamentoase la nivelul organismului;
3. **faza farmacodinamică** când obținem răspunsul terapeutic rezultat în urma interacțiunii dintre substanța medicamentoasă şi receptorii specifici din organism.

Factor esențial în studiul biodisponibilității unui medicament îl reprezintă viteza de dizolvare a substanței în lichidele biologice fiind în strânsă dependență cu viteza de absorbție a substanței respective. Ulterior se fac corelări ale datelor obținute experimental cu cele de testare “in vivo”.

În studiul biodisponibilității unui medicament se pot determina o serie de parametri caracteristici pentru fiecare tip de formă farmaceutică prin diferite metode matematice de calcul:

- ✓ Concentrația de substanță activă în lichidele biologice;
- ✓ Constanta de dizolvare;
- ✓ Constanta de absorbție;
- ✓ Coeficientul de repartiție lipide – apă, măsură a lipofiliei sau hidrofiliei unei substanțe active;
- ✓ Timpul de înjumătățire.

Raportul dintre concentrația în sânge a unei substanțe active testate – c_1 şi concentrația în sânge a unei susbtanțe medicamentoase de referință – c_2 reprezintă biodisponibilitatea substanței active testate.

$$\% \text{ biodisponibilitate} = c_1/c_2 * 100$$

La preparatele parenterale biodisponibilitatea atinge valori de 100%, la soluțiile apoase administrate oral biodisponibilitatea este mai redusă față de soluțiile parenterale dar mai crescută față de formele farmaceutice solide (fig.nr.1)

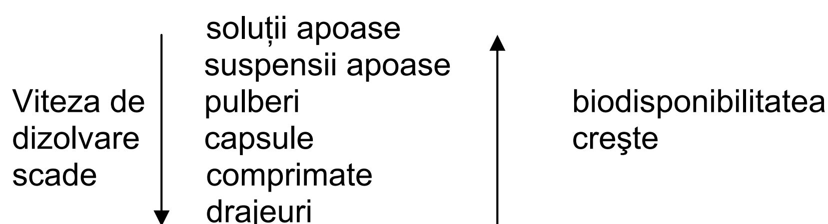


Fig.nr.1. Biodisponibilitatea preparatelor de uz intern

În studiul biodisponibilității unui medicament se ia în considerare bioechivalența şi rezultatele clinice ale tratamentului.

Echivalența medicamentelor compară un medicament cu altul ce conține aceeaşi substanță medicamentoasă cu anumite condiții de calitate impuse.

Astfel, în studiul biodisponibilității medicamentelor întâlnim mai multe tipuri de echivalențe între medicamente:

Echivalența chimică când două sau mai multe preparate farmaceutice conțin aceeaşi substanță medicamentoasă şi sunt administrate identic(comprimate şi capsule).

Echivalența clinică sau terapeutică între două preparate farmaceutice apare când ele conțin aceeaşi substanță medicamentoasă, au aceeaşi posologie, dau efecte terapeutice identice, măsurate printr-un răspuns farmacologic.

Echivalența farmacologică la două preparate farmaceutice care conțin substanțe medicamentoase diferite chimic dar care dau acelaşi răspuns farmacologic "in vivo".

Echivalența farmaceutică la preparatele farmaceutice formulate în aceeaşi formă farmaceutică, doze identice de substanțe active şi care răspund aceloraşi exigențe legate de calitate.

Bioechivalența între două preparate farmaceutice când acestea conțin aceeaşi substanță medicamentoasă, în concentrații egale, permit trecerea substanței în circulația sistemică cu aceeaşi viteză realizând concentrații sanguine identice.

În prezent biofarmacia are foarte multe aplicații în alegerea substanței medicamentoase în vederea condiționării în forme farmaceutice cu o biodisponibilitate foarte bună:

- ✓ Stabilirea stării fizice a substanței – folosirea sa în forma amorfă, cristalizată sau polimorfă;
- ✓ Forma chimică în care substanța medicamentoasă va fi adusă în preparatul farmaceutic - acid sau bază, sare, ester, eter, etc.
- ✓ Alegerea formei farmaceutice care să-i confere stabilitatea fizico-chimică cea mai bună substanței active;
- ✓ Alegerea procedeului tehnologic de preparare.

Astfel, prin alegerea unor substanțe medicamentoase cu caracteristici fizico-chimice bine conturate, a unui proces tehnologic cu randament crescut tehnologia farmaceutică împreună cu biofarmacia reuşesc realizarea unui medicament de bună calitate.

Capitolul VII

ELIBERAREA MEDICAMENTELOR
PRESCRIPȚIA MEDICALĂ

La nivelul farmaciei, medicamentele sunt eliberate de către farmacist pe bază de prescripție medicală. Există un grup de medicamente care însă pot fi eliberate la cererea bolnavului atât în farmacie cât şi în drogherii, reprezentând grupul OTC-urilor (over the counter) având un risc toxic scăzut față de medicamentele etice care au o posologie şi indicații terapeutice exacte şi trebuiesc eliberate numai la recomandarea medicului.

De asemenea, în farmacie sunt realizate şi eliberate preparatele farmaceutice magistrale.

Prescripția medicală, rețeta sau ordonanța este o blanchetă de hârtie întocmită de medic după ce bolnavului i s-a stabilit diagnosticul. Rețeta reprezintă comunicarea scrisă dintre medic şi farmacist şi în rețetă pot fi prescrise specialitățile farmaceutice sau formule de preparare ale formelor farmaceutice magistrale.

Pentru a putea obține în farmacie un preparat, farmacistul trebuie să cunoască proprietățile fizico-chimice, farmacologice ale substanțelor medicamentoase, efectele lor adverse, să poată stabili modalitatea de preparare, corectitudinea medicației prescrise în funcție de diagnosticul precizat. Farmacistul poate stabili posibilitatea apariției incompatibilităților farmaceutice, farmacologice, toleranța la preparat, interacțiuni între medicamente etc.

7.1. Doze terapeutice. Verificarea dozelor terapeutice la substanțele medicamentoase.

Pentru a evita riscul supradozării cu medicamente a bolnavului, farmacistul trebuie să cunoască dozele de substanță medicamentoasă la care se obține un efect terapeutic dorit.

Majoritatea medicamentelor se administrează în doze care se repetă de mai multe ori pe zi şi tratamentul poate să dureze o perioadă de câteva zile. Dar sunt şi medicamente cum ar fi purgativele care se administrează într-o doză unică (in dosis plena).

Pentru fiecare substanță medicamentoasă există o cantitate care determină efectul terapeutic numită doză terapeutică sau doză utilă medie, reprezentând acea cantitate de substanță care dă efectul terapeutic la 50% din pacienții la care s –a administrat.

Dar există şi o cantitate maximă de substanță care dacă este depăşită poate determina apariția efectelor secundare, nedorite. Cantitatea maximă de substanță activă care poate fi administrată astfel încât să se evite apariția efectelor adverse reprezintă *doza maximă terapeutică* ce poate să se refere la o singură doză numită *doză terapeutică maximă pentru o dată* - DM_1 sau pentru o zi (pro die) numită *doză terapeutică maximă pentru 24 de ore* – DM_{24} .

Dozele terapeutice uzuale au valori care nu sunt strict delimitate pe lângă dozele terapeutice maxime care sunt bine delimitate şi sunt cuprinse în Farmacopeea Română ediția X a într-un tabel.

Dozele sunt exprimate în grame pentru substanțele puternic active iar pentru cele toxice se folosesc ca unități de măsură miligramul şi microgramul.

Dozele terapeutice uzuale sunt orientative pe când cele maxime nu trebuiesc depăşite numai în cazul în care pe prescripție medicul a făcut mențiunea “sic volo”.

Dozele sunt diferențiate în funcție de calea de administrare - i.v., i.m., per os.

Dozele pentru copii sunt diferite de cele ale adultului. Pentru a stabili care sunt dozele terapeutice maxime pentru copii se folosesc formule de calcul în funcție de greutatea corporală, suprafața corporală, vârsta copilului.

Formulele de calcul sunt :

- ✓ formula lui Young, unde doza pentru copil se stabileşte în funcție de vârsta acestuia şi care nu este oficializată de Farmacopeea Română ediția X a:

$$d= D* A/A+12$$

- ✓ pentru copiii sub 2 ani se poate folosi formula lui Clark în care se tine cont de greutatea corporală a copilului

$$d = G/70 *D*F$$

unde d = doza terapeutică pentru copil;
D = doza terapeutică a adultului;
G = masa corporală a copilului exprimată în Kg;
70 = masa adultului;
F = factor de corecție a masei corporale, cu valori diferite, 2 pentru masa corporală cuprinsă între 10 – 16Kg; 1,5 pentru masa corporală sub 36Kg; 1,25 pentru masa corporală sub 56Kg.

- ✓ O formulă mai precisă înscrisă în Farmacopeea Română ediția Xa este reprezentată de calcularea dozelor în funcție atât de masa corporală cât şi de suprafața corpului

$$d = D * S/1,73 * 70/m$$ în care

d = doza terapeutică a copilului pe Kg masă corporală;
D = doza terapeutică a adultului pe Kg masă corporală;
S = suprafața corporală a copilului(m^2);
1,73 = suprafața corporală a adultului(m^2) cu o masă corporală de 70Kg;

Pentru calcularea dozelor cu această formulă se vor folosi tabele în care sunt înscrise înălțimea şi masa corporală a copilului din care se va obține suprafața corporală a copilului (tabel nr.3.).

Tabel nr.3. Valorile suprafeței corporale a copilului la o anumită valoare a greutății

Greutatea (Kg)	**Suprafața (m^2)**
2	0,15
4	0,25
6	0,33
8	0,40
10	0,46
15	0,63
20	0,83
25	0,95
30	1,08
35	1,20
40	1,30
45	1,40
50	1,51
55	1,58

În cazul copiilor nou-născuți şi a celor prematuri se stabileşte o posologie individualizată în funcție de vârsta şi sensibilitatea acestuia.
La bolnavii în vârstă dozele terapeutice sunt mai reduse decât la adult datorită diminuării funcției renale şi hepatice.

Posologia medicamentelor se va stabili în mod diferențiat pentru bolnavii cu stări patologice speciale: pacienții renali, hepatici şi obezi.

În funcție de doza terapeutică substanțele medicamentoase se împart în trei categorii:

- ✓ Substanțe active şi puternic active pentru care dozele uzuale sunt de ordinul centigramelor şi se păstrează la Separanda;

- ✓ Substanțele toxice care au doze uzuale foarte mici, de ordinul miligramelor (mg) sau microgramelor(μg) şi se păstrează la Venena;
- ✓ Substanțele stupefiante care reprezintă o grupă aparte a substanțelor active care la administrare repetată dau dependență prin inhibarea centrilor nervoşi. Acest grup de substanțe se eliberează în regim mai strict ele fiind înscrise pe rețete cu timbru sec numerotate şi care vor fi completate cu cerneală, fără ştersături. Pentru acest grup de substanțe dozele terapeutice maxime nu vor fi depăşite pentru o perioadă de 3 zile. Prescripțiile sunt valabile 7 zile de la data eliberării. Preparatele magistrale dacă nu s-au ridicat în termen de 5 zile vor fi propuse pentru casare.

În cazul în care medicul curant stabileşte administrarea unor doze mai mari decât doza maximă pentru 24 ore şi mai mult de 3 zile, stupefiantele vor fi eliberate pe bază rețetă cu timbru sec însoțită de autorizația dată de forurile sanitare superioare pe baza unui certificat eliberat de medicul specialist.

Capitolul VIII

SOLUȚII MEDICAMENTOASE

Soluțiile reprezintă amestecuri de două sau mai multe componente formând o fază omogenă. Se mai numesc şi soluții adevărate, dispersii moleculare sau ionice având anumite caracteristici şi sunt oficializate în Farmacopeea Română ediția a X-a.

8.1. Generalități

Soluțiile au două componente de baza: solutul reprezentat de substanțele care se dizolvă şi solventul sau dizolvantul, este substanța care va determina starea de agregare a soluției şi de obicei este în proporție de minim 50%.

Particulele solutului (fazei dispersate) au dimensiuni de ordinul μm iar în funcție de dimensiunea acestora soluțiile medicamentoase se împart în trei categorii:

a) Soluții micromoleculare care au următoarele caracteristici:
   - particulele dispersate sunt molecule sau ioni;
   - dimensiunea particulelor = 0,001 – 0,0001μm.
b) Soluții micelare care se caracterizează prin:
   - particulele dispersate sunt agregate moleculare numite micele;
   - sunt soluții clare, cu o reologie asemănătoare cu soluțiile moleculare.
c) Soluții macromoleculare sau dispersii coloidale (exemplu: dispersiile de compuşi macromoleculari) care prezintă proprietăți diferite de ale soluțiilor moleculare:
   - solvatul este dispersat coloidal în solvent;
   - dimensiunea particulelor şi greutatea moleculară sunt mult superioare față de a substanțelor alcătuite din molecule sau ioni.

Soluțiile medicamentoase pot fi clasificate şi după alte criterii şi anume:

✓ în funcție de natura solventului(vehiculului)
   a). soluții apoase;
   b). soluții alcoolice;
   c). soluții hidroalcoolice;
   d). soluții uleioase.

- ✓ în funcție de modul de preparare:
  a). soluții obținute prin simpla dizolvare a substanțelor în solvent;
  b). soluții obținute prin antrenare cu vapori de apă;
  c). soluții obținute prin extracția principiilor active din produse vegetale sub acțiunea solventului.

- ✓ După modul de administrare:
  a). soluții de uz intern;
  b). soluții de uz extern;
  c). soluții parenterale.

Ca forme farmaceutice soluțiile medicamentoase prezintă o serie de:

Avantaje:

- ✓ Distribuția substanței medicamentoase este omogenă;
- ✓ Este cel mai adecvat tip de formă farmaceutică pentru absorbția substanței medicamentoase în organism;
- ✓ Permit o dozare a substanței medicamentoase;
- ✓ Se pot realiza la preparare diluții asigurându-se o posologie variata şi pot fi administrate şi la copii;
- ✓ Pot evita acțiunea iritantă asupra mucoasei digestive instalată în cazul unor pulberi, comprimate, capsule;
- ✓ Soluțiile apoase au o biodisponibilitate maximă;
- ✓ Substanțele medicamentoase ajung mai rapid la receptori, proces influențat de caracterul chimic al substanței şi solubilitatea sa în apă;
- ✓ La administrare se obține un efect terapeutic prompt;
- ✓ Soluțiile de uz extern asigură o aplicare uniformă a substanței medicamentoase pe tegumente;
- ✓ Pot fi condiționate în soluții amestecurile eutectice sau substanțe puternic higroscopice;
- ✓ La soluțiile medicamentoase se pot adăuga corectori de gust, miros putând fi uşor administrate la copiii care acceptă greu formele farmaceutice solide.

Dezavantaje:

- ✓ În cazul soluțiilor apoase unele substanțe medicamentoase au o stabilitate redusă, putând să se instaleze reacțiile de hidroliză a unor grupări funcționale: esteri, eteri etc.
- ✓ Pot avea loc reacții între componentele soluțiilor;
- ✓ La soluțiile medicamentoase sunt cele mai frecvente incompatibilități farmaceutice.

8.2. Formularea soluțiilor medicamentoase

Componentele folosite la prepararea soluțiilor medicamentoase sunt grupate în două categorii: - substanțele medicamentoase,
- solvenții(vehiculul).

Alături de aceste două categorii de componente se pot adăuga şi adjuvanți pentru a asigura stabilitatea preparatelor: agenți stabilizanți, antioxidanți, aromatizanți, edulcoranți, conservanți, etc.

8.2.1. Substanțele medicamentoase

Substanța medicamentoasă reprezintă faza dispersată într-un solvent .

Raportul dintre cantitatea dizolvată şi cantitatea de solvent reprezintă concentrația soluției.

Substanțele medicamentoase folosite ca materii prime pentru realizarea soluțiilor trebuie să îndeplinească condițiile de calitate şi puritate impuse de farmacopee.

Farmacistul trebuie să dețină date cât mai exacte despre solubilitatea substanțelor şi factorii care pot influența această proprietate: pH, temperatură, grupări funcționale din molecule.

Se va ține cont de faptul că solubilitatea depinde de structura chimică a substanței, astfel substanțele cu caracter hidrofil se dizolvă în solvenți polari iar cele cu caracter hidrofob se dizolvă în solvenți nepolari.

8.2.2. Solvenții farmaceutici

A. **Generalități**

Pentru ca un solvent să poată fi utilizat pentru obținerea soluțiilor farmaceutice trebuie să îndeplinească o serie de condiții de calitate:

- ✓ Să nu prezinte acțiune farmacologică proprie;
- ✓ Să prezinte inerție chimică;
- ✓ Să se caracterizeze prin puritate chimică;
- ✓ Să fie incolori;
- ✓ Să aibă putere mare de dizolvare;
- ✓ Să fie stabili;
- ✓ Să fie neinflamabili.

Alegerea dizolvantului se face de obicei după înrudirea chimică cu substanța de dizolvat sau în funcție de constanta sa dielectrică.

În structura solvenților, între moleculele acestora se pot stabili diferite tipuri de legături chimice:

(a) ***Legături dipol-dipol***, cunoscute sub denumirea de forțe Keesom, asigură o distribuție egală a electronilor şi protonilor între cei doi atomi, existând un centru

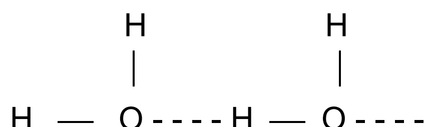
pozitiv şi unul negativ, deci se instalează o polaritate a moleculei, caracterizându-se printr-un ***dipol- moment***, deci va determina un caracter parțial ionic. Solvenții caracterizați printr-un dipol-moment se numesc **solvenți polari**.

Gradul de polaritate al moleculei se determină prin măsurarea dipol-momentului (μ) care reprezintă produsul dintre sarcina moleculei şi distanța dintre atomi. Astfel, fiecare solvent polar se caracterizează prin valori diferite ale dipol-momentului: apa – 1,85; acetona = 1,8; etanol = 1,7; eter = 1,05; tertraclorura de carbon = 0.

(b) ***Legături dipol indus-dipol indus***, cunoscute sub denumirea de forțe London, sunt întâlnite în structura moleculară a solvenților considerați ca având dipol-moment = 0, numiți **solvenți nepolari**.

Forțele London sunt forțe foarte slabe, care determină mici oscilații ale electronilor în cadrul moleculei şi ca urmare există posibilitatea apariției unui dipol-temporar, această polarizare determinând instalarea unei forțe de atracție de foarte scurtă durată.

(c) ***Legături de hidrogen*** care de fapt sunt legături dipol-dipol, cu caracter particular, instalându-se atunci când la centrul pozitiv apar atomi de hidrogen iar la centrul negativ atomi de oxigen, azot, sulf instalându-se forțe de atracție puternice între atomi (exemplu – apa).



O caracteristică de bază a solvenților în explicarea rolului acestora de solubilizanți este constanta dielectrică (ε). Această constantă indică capacitatea cu care un solvent poate separa doi atomi cu încărcătură electrică diferită.

Cu cât constanta dielectrică este mai mare cu atât un solvent are putere de separare a ionilor mai avansată, deci polaritatea moleculei solventului va creşte.

Apa	ε = 80	↑
Glicerina	ε = 46	
Etilen glicol	ε = 41	
Alcool etilic	ε = 25	
Acetona	ε = 21	creşte valoarea constantei dielectrice(ε)
Cloroform	ε = 5	creşte polaritatea moleculei solventului
Eter	ε = 4,3	
Ulei de măsline	ε = 3,1	
Tetraclorura de carbon	ε = 2,2	
Octan	ε = 1,9	
Vid	ε = 1,0	

Între forța de atracție (F_a) dintre ionii încărcați diferit şi constanta dielectrică a solventului se stabileşte un raport de invers proporționalitate, conform legii lui Coulomb:

$$F_a = \frac{z_1 * z_2}{\varepsilon * r^2}$$

unde: z_1, z_2 = diametrul atomilor;
ε = constanta dielectrică;
r = distanța dintre atomi.

Pentru a înțelege mecanismul procesului de solvatare dăm ca şi exemplu dizolvarea clorurii de sodiu în apă față de comportamentul în vid. Astfel, forța de atracție dintre ionii de Na^+ şi cei de Cl^- în apă la o anumită distanță r , va fi de 1/80 ori mai mică decât în vid, unde ε are valoarea 1.

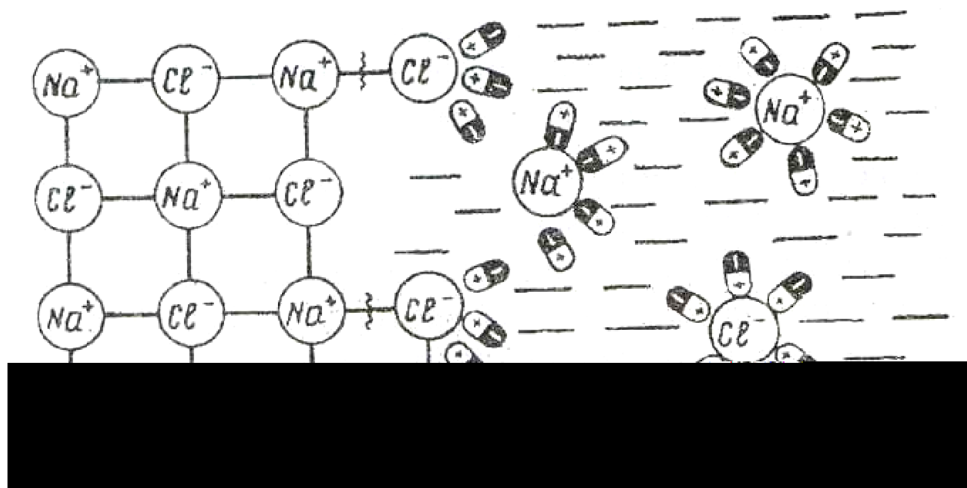
Pentru solvenți, cu cât constanta dielectrică este mai mare cu atât forța de atracție dintre ioni este mai mică, deci molecula solventului prezintă o polaritate crescută.

Solvenții cu proprietăți electrice asemănătoare se vor putea asocia, astfel în tehnică farmaceutică se folosesc amestecurile hidro-alcoolice, asociind apa cu alcoolii inferiori (etanol, glicerol). De asemenea, prin asocierea apei cu alți solvenți se urmăreşte scăderea constantei dielectrice a apei pentru a putea solubiliza şi substanțe nepolare în apă.

B. **Mecanismul de acțiune al solvenților** este diferit în funcție de polaritatea moleculei.

In cazul **solvenților polari** acțiunea lor solubilizantă se poate explica prin trei mecanisme:

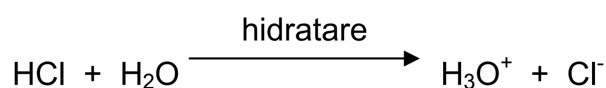
I. desfacerea legăturilor electrovalente, este un proces care se instalează când are loc procesul de solvatare, respectiv la dizolvarea unei substanțe ionice(sare) într-un solvent polar. Are loc separarea cationilor de anioni şi orientarea moleculei de solvent în jurul ionilor solutului. În cazul apei, având constantă dielectrică mare va avea capacitatea de a determina ruperea legăturilor dintre ionii solvatului şi dispersarea uniformă a ionilor printre moleculele de apă cu un consum minim de energie, proces numit HIDRATARE.



[redacted]

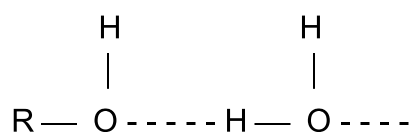
Fig.nr.2. Schema hidratării la dizolvarea clorurii de sodiu în apă

II. desfacerea legăturilor covanlente are loc prin hidratrea moleculei substanței ca şi în cazul dizolvării acidului clorhidric în apă.



$$HCl + H_2O \xrightarrow{\text{hidratare}} H_3O^+ + Cl^-$$

III. participarea moleculelor solventului la formarea unor punți de hidrogen între moleculele de apă şi grupările hidroxil din structura altor solvenți. De exemplu, amestecarea mono şi polialcoolilor inferiori cu apa se bazează pe formarea punților de hidrogen.



În cazul solvenților nepolari solubilizarea nu are loc prin nici unul din cele trei mecanisme amintite în cazul solvenților polari, dizolvarea substanțelor nepolare în solvenți nepolari poate fi explicată prin apariția forțelor London între moleculele solutului şi ale siolventului.

C. ***Clasificarea solvenților*** se realizează în funcție de valoarea constantei dielectrice, astfel, avem trei grupe de solvenți farmaceutici:

- ✓ Solvenți polari: apa, glicerina, alcool etilic, etc.
- ✓ Solvenți nepolari: benzen, uleiuri vegetale, parafina lichidă, etc.
- ✓ Solvenți semipolari: acetona, cloroform, acid acetic, eter, etc.

D. **Caractersitici ale solvenților farmaceutici**

APA este cel mai folosit vehicul la prepararea soluțiilor medicamentoase. Se foloseşte doar apa distilată, bidistilată, demineralizată. Este înscrisă în Farmacopeea Română ediția a X a în monografia *Aqua destillata*. Se obține prin distilarea apei potabile colectând porțiunile care corespund condițiilor prevăzute în farmacopee.

Este un lichid limpede, incolor, fără miros şi lipsit de gust.

Apa distilată folosită ca solvent farmaceutic trebuie să corespundă condițiilor de calitate şi puritate din farmacopee, respectându-se limitele de impurități – aciditate - alcalinitate, cloruri, sulfați, azotați, dioxid de carbon, calciu, etc.

Distilarea apei reprezintă evaporarea prin fierbere a apei urmată de condensarea vaporilor formați obținându-se o apă pură chimic şi microbiologic.

Operația de distilare are ca principiu schimbarea stării fizice a apei, respectiv trecerea din stare lichidă în stare gazoasă la cald şi revenirea prin răcire la starea lichidă.

Calitatea apei distilate depinde în foarte mare măsură de calitatea apei potabile.

Cel mai frecvent pentru distilarea apei distilată se foloseşte distilatorul cu efect simplu alcătuit din două părți:

- ✓ Evaporatorul unde este încălzită apa obținându-se o rețea de vapori supraîncălziți. Unele aparate prezintă rezistență electrică;
- ✓ Condensatorul unde vaporii de apă sunt răciți trecând în stare lichidă.

Pentru distilarea apei se poate folosi atât distilatorul cu efect dublu cât şi distilatorul cu termocompresie.

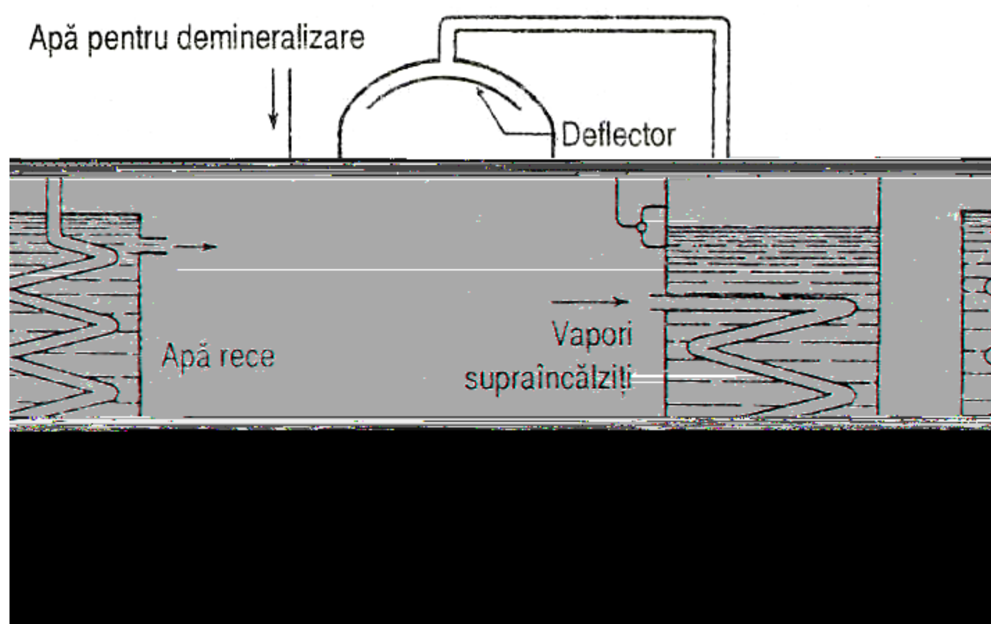


Fig.nr.3. Distilatorul cu efect simplu

Apa demineralizată se obține prin purificarea apei potabile prin electroosmoză sau cu schimbători de ioni. Se va colecat fracțiunea care are rezistență specifică de cel puțin 1.000.000 Ω.

Cea mai folosită metodă de obținere a apei demineralizate este procedeul cu schimbători de ioni.

Principiul metodei constă în eliminarea ionilor dizolvați în apă prin adsorbție pe un suport şi înlocuirea prin ioni încărcați cu aceeaşi sarcină. Suportul se obține din răşini sintetice care pot forma un schelet tridimensional de polimeri înalți, pe care sunt grefate grupări funcționale ionizate sau ionizabile. Aceste rezine pot fi solide sau de tip gel, respectiv anionice şi cationice.

Apa va traversa stratul de răşină când are loc înlocuirea cationilor din soluție cu ioni H^+ şi a anionilor cu ioni HO^-.

Astfel, obținem o demineralizare a apei prin trecerea succesivă pe o coloană de schimbători de cationi şi pe alta de anioni. Capacitatea unui schimbător de ioni se exprimă în miliechivalenți de ioni adsorbiți pe gram de schimbători de ioni.

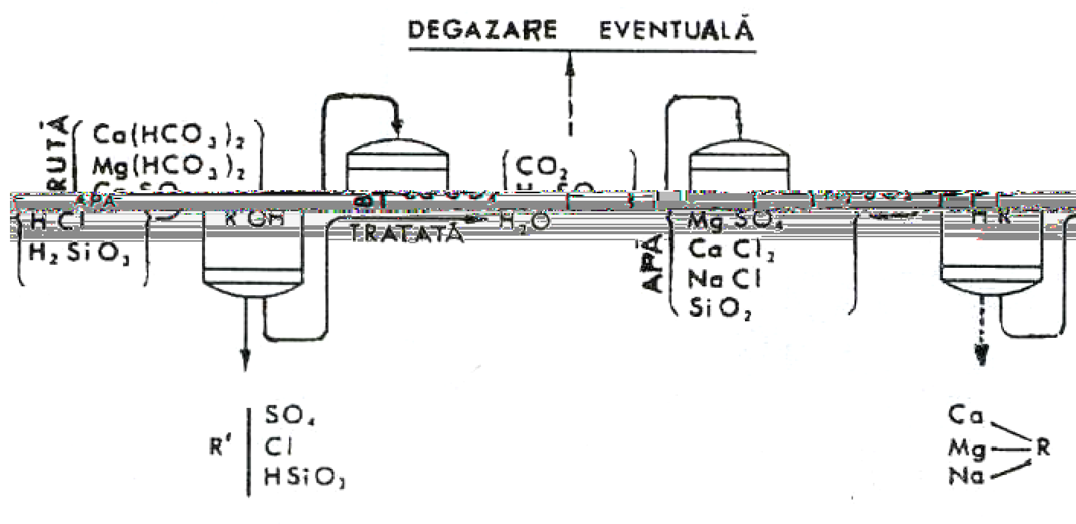


Fig.nr.4. Instalația pentru demineralizare a apei

În industria farmaceutică este folosită foarte mult apa demineralizată la prepararea soluțiilor medicamentoase cu excepția soluțiilor sterile.

Apa este folosită ca şi solvent datorită avantajelor pe care le prezintă:

- ✓ Este considerat solventul în care au loc toate procesele metabolice în organismul uman şi animal;
- ✓ Suportă acțiunea căldurii putând permite aplicarea unor tehnici de preparare variate la obținerea medicamentelor;
- ✓ Este solventul a cărui geometrie moleculară şi prin participarea la formarea punților de hidrogen îl determină să fie unic în comportamentul său fizico-chimic, formând rețele tridimensionale. Acest comportament al apei poate fi influențat de temperatură, prezența unor ioni, de substanțele tensioactive etc.

- ✓ Constanta dielectrică mare explică capacitatea apei de a dizolva substanțele cu caracter ionic;
- ✓ Datorită dipol-momentului ridicat apa poate fi folosită ca solvent şi pentru neelectroliți.

Dar, se va lua în considerare faptul că apa ca mediu de dispersie poate contribui la descompunerea substanțelor medicamentoase fiind astfel compromisă stabilitatea produsului farmaceutic.

Atenție! Când într-o rețetă magistrală sau în farmacopee este menționată "apa" ca solvent se va folosi întotdeauna *apa distilată*.

ALCOOLUL ETILIC este un solvent frecvent utilizat în farmacie, în diluții variate, dependent de solubilitatea substanțelor medicamentoase.



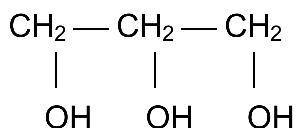
Se prezintă ca un lichid limpede, incolor, cu gust arzător, miscibil în orice proporție cu apa.

Este înscris în Farmacopeea Română ediția a X a în formă concentrată – 95^c - *Alcoholum* şi diluat în concentrație de 70^c – *Alcoholum dilutum*.

Are o deosebită capacitate de dizolvare a substanțelor organice: acid salicilic, camfor, coloranți, polisorbați, etc.; minerale, iod, uleiuri, ş.a.m.d. Unele substanțe, cum sunt rezinele, camforul, mentolul sunt solubile în alcool concentrat dar diluat progresiv cu apa vor precipita.

Atenție! Când într-o prescripție medicală nu se precizează concentrația alcoolului atunci se va folosi alcoolul concentrat.

GLICERINA se prezintă sub forma unui lichid limpede, incolor, fără miros, cu gust dulce, fără miros, higroscopic, de consistență siropoasă. Este miscibil în orice proporție cu apa sau cu alcoolul. Soluția apoasa are caracter neutru. Este insolubil în uleiuri grase. Este înscris în Farmacopeea Română ediția a X a în monografia *Glycerolum*.



Datorită structurii sale chimice, prezența celor trei grupări hidroxil în moleculă, are capacitatea de a dizolva alcooli superiori, zaharuri, diverse substanțe organice. Puterea sa de dizolvare creşte prin ridicarea temperaturii amestecului de dizolvare.

Se foloseşte ca şi vehicul pentru preparate de uz extern ce conțin iod, fenol, mentol, anestezină cu aplicare pe piele sau diverse mucoase, ca de exemplu

mucoasa cavității bucale, auriculară. Nu este miscibil cu bazele grase: lanolina, vaselina.

Având în vedere vâscozitatea sa prezintă capacitatea de aderare pe mucoase şi tegumente, iar datorită higroscopicității menține starea de hidratare la nivelul locului de aplicare.

Glicerina nu este o substanță lipsită de activitate terapeutică, astfel administrată extern:

- este un bun protector cutanat, folosit în preparate farmaceutice de tip loțiuni, unguente, paste;

administrată intern:

- are proprietăți laxative, fiind component într-o formulă de supozitoare cu acest efect;

Aplicat timp îndelungat determină iritații locale.

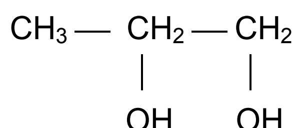
POLIETILENGLICOLII (PEG) sunt polimeri de condensare ai oxidului de etilen cu apa, având greutate moleculară variabilă, de ordinul sutelor până la ordinul miilor. Ca solvent este folosit polietilenglicolul 400, care la temperatura camerei(20^oC) se prezintă în stare de agregare lichidă.

PEG 400 este un lichid limpede, vâscos, incolor, uşor higroscopic. Este miscibil cu apa, alcoolul etilic, glicerina, cloroformul, acetona, glicerina dar insolubil în eter, uleiuri vegetale, parafină lichidă. Densitatea este cuprinsă între 1,11 - 1,13 mai mare decât a apei.

Se amestecă în orice proporție cu apa formându-se punți de hidrogen, astfel ca în amestec cu apa 1:1 favorizează dizolvarea unor substanțe medicamentoase cum este etilsuccinatul de eritromicină. În amestec cu apa în concentrație de 30% se poate folosi ca şi solvent pentru fenobarbital şi amital. Prezintă o capacitate de dizolvare mai mare decât apa şi alcoolul fiind utilizat pentru aducerea în soluție a unor substanțe medicamentoase cum sunt: sulfamide, anestezina, camfor, acid salicilic, hidrocortizon, nitrofurantoina, unele antibiotice: cloramfenicol, tetracicline, neomicina.

Datorită vâscozității sale crescute se foloseşte pentru obținerea preparatelor de uz extern, favorizând prezența mai mult timp la locul de aplicare a substanței medicamentoase.

PROPILENGLICOLUL (PG) este un lichid limpede, incolor, vâscos, higroscopic, fără miros, cu gust dulceag, asemănător glicerinei.



PG este miscibil în orice proporție cu apa, acetona, cloroformul dar nu este miscibil cu uleiurile fixe. Menționăm că soluția apoasă 2% este izoosmotică cu serul sanguin. Se poate supune operației de sterilizare prin căldură.

Are o capacitate de dizolvare inferioară glicerolului, dar se pot dizolva în propopilenglicol alcaloizii, sulfamidele, anestezina, codeina, cloramfenicolul, ciclobarbitalul, efedrina, fenobarbitalul, mentolul, timolul, vitaminele din grupele A,B,D, steroizi, coloranți, iodul şi altele. Se poate folosi pentru aducerea în soluție a unor substanțe medicamentoase ce nu se dizolvă în apă sau înlocuieşte apa pentru a evita riscul de a se instala hidroliza. Poate fi folosit în concentrație de 10% în preparate de uz intern având toxicitate redusă. Metabolizat în organism se formează acidul lactic şi acidul piruvic, netoxici, spre deosebire de etilenglicol care în organism se metabolizează în acid oxalic, substanță toxică pentru organism. PG are un gust neplăcut care se poate corecta prin amestec cu ulei volatil de anason, mentă sau portocale.

Cu ajutorul amestecurilor de apa:propilenglicol: alcool asigurăm solubilitate maximă pentru unele substanțe: digoxina, deslanozida, etc.

Poate inactiva activitatea unor antibiotice: bacitracina, penicilinele.

ALCOOL IZOPROPILIC este un solvent înscris în Farmacopeea Română ediția X a doar ca şi reactiv. Este miscibil cu apa, eterul şi cloroformul. Se foloseşte mai rar în tehnica farmaceutică fiind folosit mai mult ca şi dezinfectant al pielii sau ustensilelor.

Intră în compoziția unor preparate dermato-cosmetice pentru întreținerea pielii capului, părului, loțiuni pentru curățarea feței.

ETERUL este înscris în Farmacopeea Română ediția X a în monografia Aether. Este un produs de sinteză şi este un reprezentant al grupului solvenților nepolari.

Este miscibil cu apa în proporție de 10%. Eterul este un solvent inflamabil, prezintă miros caracteristic fiind bun solvent pentru grăsimi şi uleiuri volatile. Poate fi folosit pentru extracția unor principii active din plante.

ACETONA nu este înscrisă în Farmacopeea Română ediția X a. Este un lichid transparent, inflamabil, foarte volatil, cu miros caracteristic. Este miscibil cu apa, alcoolul, eterul, cloroformul. Se foloseşte ca şi solvent pentru extracția rezinelor din produsele vegetale şi ca stabilizator pentru unele preparate farmaceutice:

- în aerosoli având capacitatea de a stabiliza mărimea particulelor;
- fiind tolerat de piele şi chiar mucoasa conjunctivală poate fi folosit pentru aducerea în soluție a cloramfenicolului.

Este incompatibil cu permanganatul de potasiu, hipocloriți, acidul picric.

ULEIURI FIXE (grase) sunt reprezentate de uleiurile de origine vegetală, fiind amestecuri de trigliceride ale acizilor graşi saturați(palmitic, lauric, miristic, stearic etc.) şi nesaturați(acid linoleic, linolic, oleic). Mai conțin de asemenea acizi graşi liberi, fosfolipide, substanțe nesaponificabile (pigmenți, steroli, vitamine etc.).

Uleiurile folosite în tehnica farmaceutică trebuie să fie bine tolerate, să fie neutre, să nu râncezească, să se resoarbă repede, să nu ducă la apariția nodulilor după administrarea parenterală a preparatului.

Uleiurile sunt folosite pentru obținerea unor soluții medicamentoase cu aplicare externă (*Olea medicata*), injectabilă, colire, precum şi emulsii şi unguente.
Dintre uleiurile vegetale se folosesc:

- ✓ ***Uleiul de floarea soarelui*** este cel mai folosit ulei fiind înscris în Farmacopeea Română ediția X a în monografia *Helianthi Oleum neutralizatum*. Se obține prin presare la rece din semințele de Helianthus anuus şi conține trigliceride ale acizilor graşi nesaturați şi saturați, respectiv acid oleic şi linoic, vitamina D, acizi graşi liberi, etc. Uleiul de floarea soarelui oficinal trebuie să aibă un conținut în acid oleic liber care să nu depăşească o limită exprimată în indice de aciditate, respectiv Farmacopeea Română ediția a X-a menționează că indicele de aciditate trebuie să fie cel mult 0,2.
- ✓ ***Uleiul de ricin*** este înscris în Farmacopeea Română ediția a X-a (*Ricini oleum*) şi se obține din semințele de ricin (Ricinus communis) având un conținut în trigliceride ale acidului ricinoleic şi este singurul ulei vegetal miscibil cu alcoolul. Ca vehicul se foloseşte pentru obținerea preparatelor de uz extern, având capacitatea de a incorpora şi substanțe cu caracter hidrofil. Se poate folosi intern pentru că administrat ca atare are acțiune laxativ-purgativă.

Se pot folosi şi alte uleiuri vegetale dar nu sunt înscrise în Farmacopeea Română ediția X a, de exemplu:

- ✓ ***Uleiul de arahide*** este un ulei cu un conținut bogat în trigliceride ale acizilor arahidic, behenic, linocoric fiind un ulei care se conservă mai bine fiind rezistent la temperaturi înalte. Poate fi folosit pentru obținerea soluțiilor injectabile.
- ✓ ***Uleiul de soia*** este obținut prin presarea semințelor de Soja hispida şi are un conținut bogat în trigliceride, lecitină, vitamine, steroli, etc.
- ✓ ***Uleiul de germeni de porumb*** obținut prin presarea embrionilor de porumb având proprietăți asemănătoare uleiului de floarea soarelui.
- ✓ ***Uleiul de măsline*** se obține din pericarpul fructelor de măslin. Este un lichid galben-verzui, prezentând tendință crescută de râncezire având un conținut bogat în trigliceride ale acidului oleic, ceea ce îl face iritant pentru tegumente.
- ✓ ***Uleiul de migdale*** obținut din sâmburii de migdale dulci având şi ei un conținut mare de gliceride ale acidului oleic şi în proporție mică glieceride ale acidului linolic, palmitic, miristic. Are un indice de aciditate mic şi punct de solidificare scăzut fiind folosit pentru obținerea preparatelor dermato-cosmetice (lapte demachiant, crème).

- ✓ ***Uleiul de în*** este obținut din semințele de in. În proporție mare conține gliceride ale acizilor oleic şi linoleic. Prezintă miros caracteristic, are o culoare galben-brun, cu proprietăți sicative. Se foloseşte pentru obținerea preparatelor de uz extren- liniment oleo-calcar utilizat în arsuri având rol cicatrizant.

  Se pot folosi şi alte uleiuri vegetale: uleiul de sesam, uleiul de avocado etc.
- ✓ ***Uleiul de parafina*** este un ulei mineral, înscris în Farmacopeea Română ediția X a. Este un amestec de hidrocarburi nesaturate obținut ca o fracțiune în distilarea petrolului şi are caracter neutru, oleofil. Poate dizolva atât substanțe nepolare dar şi polare. Administrat intern are acțiune laxativă. Se foloseşte pentru obținerea preparatelor de uz extern cu aplicare topică dar este contraindicat pentru obținerea picăturilor cu aplicare la nivelul mucoasei conjunctivale, nazale deoarece determină formarea parafinoamelor dând o formă de pneumonie lipoidală datorită inhalării picăturilor de parafină lichidă în plămân.

8.2.3. Adjuvanții (substanțe auxiliare)

Sunt acele substanțe ce se folosesc cu scopul de a păstra caracteristicile şi condițiile de calitate pe care trebuie să le îndeplinească un preparat farmaceutic.

În această categorie sunt cuprinse:

I. Substanțele tampon

Sunt substanțe folosite pentru realizarea unui pH de maximă solubilitate şi stabilitate pentru substanța medicamentoasă adusă într-un anumit solvent. De obicei soluțiile acestor substanțe se folosesc în concentrații de 0,1M.

Sistemul tampon ales trebuie să posede capacitatea de tamponare, să fie netoxic, să nu influențeze în alt mod stabilitatea substanței medicamentoase şi să prezinte caracteristici organoleptice corespunzătoare.

Se folosesc ca şi sisteme tampon: fosfați, citrați, carbonați, lactați, gluconați, acetați.

II. Antioxidanții

Sunt acele substanțe ce au rolul de a întârzia sau chiar împiedica procesul de oxidare al unor substanțe medicamentoase. Se asociază uneori acestor substanțe agenții chelatanți cu rolul de a fixa urmele de metale grele care ar putea cataliza oxidarea substanțelor(exemplu: sarea de sodiu a acidului dietilen tetraaminocetic – EDTA-Na) .

Ca antioxidanți se folosesc: metabisulfitul de sodiu, sulfitul de sodiu, tocoferoli în concentrație de 0,05 – 0,5g%.

Tabel nr.4. Antooxidanți folosiți în mod obişnuit

În medii apoase	În medii uleioase
Sulfit de sodiu Metabisulfit de sodiu Bisulfit de sodiu Tiosulfat de sodiu Formaldehid sulfoxilat de sodiu Aceton metabisulfit de sodiu Acid ascorbic Tioglicerol Tiosorbitol Tiouree Acid tioglicolic Clorhidrat de costeină	Palnitat de ascorbil Hidrochinona Galat de propil Acid nordihidroguaiaretic Butilhidroxitoluen Butilhidroxianisol α-tocoferol Fenil-α-naftilamina Lecitina

III. Edulcoranții

Ca substanțe auxiliare intră în grupul corectorilor de gust a preparatelor farmaceutice. Concentrația în care se folosesc depinde de capacitatea edulcorantă a zahărului luat ca şi etalon la care se raportează (tabel nr.5).

Tabel nr.5. Echivalența în zahăr a edulcoranților

Edulcorant	Echivalentul în zahăr
Sorbitol	0,5
Soluție de sorbitol 70%	0,5
Sirop simplu	0,9
Zahăr	1,00
Ciclamat de sodiu	0,3
Acid ciclamic	0,3
Zaharina sodică	0,3
Amestec de ciclamat de sodiu: zaharină sodică (10:1)	0,6

IV. Aromatizanții

Reprezintă acel grup din categoria substanțelor auxiliare care se folosesc ca şi corectori de miros şi gust pentru preparatele farmaceutice.

Pentru mascarea gustului se folosesc corectori ținându-se cont de faptul că există patru categorii de gust cărora le pot fi atribuite anumite arome:

- ✓ Gustul sărat se maschează cu arome de: arțar, mentă, vanilie, caise, pere;
- ✓ Gustul amar se maschează cu arome de cireşe, ciocolată, mentă, anason;
- ✓ Gustul dulce se maschează cu arome de fructe, vanilie, lemn dulce.
- ✓ Gustul acru se asociază cu arome de citrice, zmeură.

Tabel nr.6. Alegerea aromatizanților

Senzația de gust	Aromatizant recomandat
Sărat	Caise, pere, arțar, vanilie, mentă
Amar	Cireşe, şocolată, mentă, anason
Dulce	Fructe, vanilie
Acru	Citrice, zmeură, lemn dulce

V. Coloranții

Au rolul de identificare a preparatelor farmaceutice dar se folosesc şi pentru a îmbunătăți aspectul acestora.

Culoarea trebuie să fie complementară cu aromatizantul ales. În industria farmaceutică sunt acceptați coloranții alimentari în concentrații de 0,001 – 0,01g%. Astfel, se folosesc: galben de tartazină, eritrozină, indigo-carmin, negru-briliant, galben-orange, etc.

O condiție de calitate obligatorie pentru aceste substanțe este lipsa de toxicitate.

La preparare trebuie avut în vedere faptul că este necesar să se asigure o dispersare uniformă a colorantului în forma farmaceutică, iar aceeaşi nuanță trebuie reprodusă de la o şarjă la alta.

VI. Agenții de creştere a vâscozității

Vâscozitatea unei soluții medicamentoase trebuie astfel realizată încât să nu ducă la modificarea curgerii lichidului şi să asigure prelevarea cu uşurință a dozelor de către bolnav.

Ca şi agenți de creştere a vâscozității se pot folosi compuşii macro-moleculari: metilceluloza, carboximetilceluloza, polivinilpirolidona, alcool polivinilic, etc.

VII. Agenții tensioactivi

Sunt folosiți pentru a uşura dizolvarea unor substanțe medicamentoase greu solubile determinând umectarea particulelor sau în cazul unor dispersii macromoleculare ajută la dispersarea moleculelor substanței active în masa solventului.

Tabel 7. Agenți solubilizanți folosiți pentru substanțe medicamentoase

Agent solubilizant	Substanțe medicamentoase solubilizate micelar
Polisorbați (Teweenuri)	Barbital, cafeină, bezocaină, cloramfenicol, cloroform, acetat de cortizonă, dietilstilbestrol, digoxină, digitoxină, mentol, metilestosteronă, fenobarbital, progesteronă, uleiuri volatile, vit.A, D, E, K
Polieoxietileu monoalchil eteri (Brij, Mirj)	Uleiuri volatile, anestezină, iod, uleiuri esențiale
Monoesteri de glucoză	Vit. A, D, E
Esteri şi eteri de lanolină	Uleiuri esențiale, hexaclorofen, palmitat de vit.A

VIII. Conservanții

O substanță ca să îndeplinească rol de conservant trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- ✓ Să împiedice dezvoltarea microorganismelor prin acțiune bactericid-bacteriostatică şi fungicid-fungistatică;
- ✓ Să fie solubili în mediul de dispersie al preparatului farmaceutic;
- ✓ Să fie stabili;
- ✓ Să nu fie iritanți pentru organism;
- ✓ Să prezinte caracteristici organoleptice care să nu modifice caracteristicile preparatului farmaceutic.

Din punct de vedere chimic conservanții folosiți la realizarea preparatelor farmaceutice sunt:

a) acizi: clorcrezol, fenol, acidul benzoic şi sărurile – folosiți în concentrație de 0,1 – 0,3%; esteri ai acidului para hidroxibenzoic- metil para hidroxibenzoic şi propilparahidroxibenzoic în raport de 3:1 sau în concentrații de 0,1 – 0,2%.

b) neutri: clorbutanol –0,5%; alcool benzilic 1%; alcool fenil-etilic 1%.

c) derivați organo-mercurici: tiomersal 0,001 – 0,1%; borat , acetat, nitrat – fenilmercuric – 0,002 – 0,005%.

d) derivați cuaternari de amoniu: clorura de benzalconiu; clorura de cetilpiridiniu.

8.3. Dizolvarea. Factorii care influențează dizolvarea.

Trecerea în soluție a substanțelor medicamentoase este importantă din punct de vedere tehnic, prepararea soluțiilor farmaceutice urmărind obținerea unor sisteme omogene, cât mai stabile şi cu eficacitate optimă.

Procesul de dizolvare. Solubilitatea. Dizolvarea unei substanțe solide corespunde cu dezorganizarea structurii ordonate a rețelei cristaline sub acțiunea solventului.

Dizolvarea este un proces de suprafață.

La introducerea substanței medicamentoase în solvent, de pe suprafață substanței se desprind molecule până când se realizează o anumită concentrație, când soluția devine saturată.

Cantitatea de solut dizolvată în solvent se numeşte *solubilitate*, o proprietate a substanțelor ce diferă mult de la una la alta. Conform Farmacopeiei Române ediția X a solubilitatea reprezintă volumul de solvent necesar pentru a dizolva 1 g de substanță solidă sau 1 ml substanță lichidă la temperatura de 20^oC. Exprimarea solubilității se poate realiza prin mai multe expresii:

- ✓ Grame de substanță medicamentoasă dizolvată în 100 ml solvent;
- ✓ Moli de substanță medicamentoasă dizolvată într-un litru de solvent;

✓ Procentual în unități de masă(g/g sau g/volum) sau unități de volum(volum/volum).

Farmacopeea Română ediția a X a înscrie următorii termeni aproximativi pentru exprimarea solubilității substanțelor medicamentoase:

Expresii folosite	Solubilitate		
Foarte uşor solubil	cel mult 1 ml		
Uşor solubil	de la 1 ml	→	10 ml
Solubil	de la 10 ml	→	30 ml
Puțin solubil	de la 30 ml	→	100 ml
Foarte puțin solubil	de la 100 ml	→	500 ml
Greu solubil	de la 500 ml	→	1000 ml
Foarte greu solubil	de la 1000 ml	→	10.000 ml
Practic insolubil	mai mult de 10.000 ml		

Termodinamica solubilității. Solubilizarea unei substanțe implică desfacerea legăturilor dintre moleculele sau ionii solutului cu apariția căldurii de dizolvare $\Delta H'$, deci procesul de distrugere a legăturilor din structura solutului este un proces ce are loc cu eliberare sau consum de căldură. Solubilizarea poate fi un proces endoterm sau exoterm. Căldura sub care are loc procesul de solubilizare influențează entalpia liberă (ΔG) a procesului care este determinată de entropia(ΔS) a acestui proces care are loc la temperatura T, conform formulei:

$$\Delta G = \Delta H' - T\Delta S$$

Astfel, când $\Delta H' = 0$ procesul de dizolvare nu este influențat de temperatură şi se obține o soluție ideală;

$\Delta H' > 0$, $\Delta H' < 0$ } procesul de dizolvare este influențat de variații ale temperaturii şi în aceste condiții se obțin soluțiile reale

Procesul de dizolvare are loc prin interacțiuni de tipul:

✓ Solut – solut de tipul ion – ion, dipol-dipol, dipol indus- dipol indus;
✓ Solut – solvent când se formează legături de tipul ion – dipol, dipol – dipol, dipol – dipol indus, dipol indus – dipol;
✓ Solvent – solvent de tipul dipol – dipol, legături de hidrogen, dipol indus – dipol indus.

Factorii care influențează dizolvarea

Viteza cu care are loc dizolvarea poate fi definită prin ecuația:

$$dc/dt = k * S * (c_s - c_t)$$

unde: dc/dt reprezintă viteza de dizolvare;

S = suprafața totală a solidului nedizolvat;

c_s = concentrația soluției la saturație(solubilitatea) la o temperatură dată;

c_t = concentrația soluției la timpul t ;

k = constanta vitezei de dizolvare a cărei valoare depinde de o serie de factori:

I. **Mărimea suprafeței de contact solut – solvent** care se poate realiza prin aducerea solidului în stare de pulbere foarte fină;

II. **Mărirea difuziunii particulelor** fie prin agitarea amestecului solut – solvent, fie prin micşorarea vâscozității mediului de dizolvare în cazul când solventul are o densitate crescută.

III. **Temperatura** prin creşterea valorilor acesteia. Pentru majoritatea substanțelor farmaceutice dizolvarea este un proces endoterm ca urmare creşterea temperaturii va favoriza dizolvarea, crescând viteza procesului. Excepție fac substanțele gazoase şi unele substanțe solide cum sunt: hidroxidul de sodiu, citratul de sodiu, glicerofosfatul de calciu, metilceluloza, carboximetilceluloza.

IV. **Asocierea cu alte substanțe** poate mări sau micşora viteza de dizolvare a unei substanțe. În general se folosesc doar substanțele care pot accelera viteza de dizolvare în cazul unor substanțe medicamentoase insolubile.

V. **Prezența electroliților** este un alt factor care poate influența dizolvarea substanțelor farmaceutice. În general, adăugarea unei sări ce are ion comun cu substanța greu solubilă va determina reducerea solubilității acestuia(efectul ionului comun), excepție este situația în care ionul comun determină formarea unui complex cu substanța.

De asemenea, prezența electroliților foarte solubili, cu ioni ce au afinitate față de apă determină micşorarea solubilității substanțelor prin competiție pentru moleculele de solvent şi ruperea legăturilor intermoleculare dintre substanța de dizolvat şi apă.

VI. **Cosolvenții, substanțele hidrotrope, substanțele tensioactive** pot favoriza procesul de dizolvare în cazul unor substanțe cu solubilitate scăzută.

VII. **pH-ul** se poate modifica prin adaus de acizi sau baze în soluții ceea ce va determina modificarea coeficientului de solubilitate al substanțelor cu solubilitate redusă în solventul respectiv.

8.4. Aducerea în soluție a substanțelor medicamentoase greu solubile sau insolubile

Solubilizarea reprezintă, după unii autori, procesul prin care există posibilitatea de a trece în soluție substanțe greu solubile sau insolubile în apă sub formă de soluții prin adausul de una sau mai multe substanțe ajutătoare aplicându-se diferite metode:

Formarea de săruri solubile în apă

Este o metodă care se aplică în cazul substanțelor medicamentoase cu caracter acid (acidul acetilsalicilic, acizii barbiturici etc.) sau alcalin (alcaloizii) care se pot transforma în săruri ce formează soluții moleculare în apă. Această metodă este aplicată în farmacie ori de câte ori este posibilă înlocuirea substanței cu derivatul său solubil iar efectul terapeutic nu este modificat.

Introducerea de grupări hidrofile în molecule prin carboxilare, aminare, sulfonare etc., folosind astfel o metodă chimică pentru mărirea solubilității dar care are o aplicabilitate redusă dovedindu-se că introducerea unor grupări funcționale într-o moleculă poate modifica efectul terapeutic.

Formarea de complecşi este o metodă care are la bază formarea de legături de hidrogen sau forțe dipol-dipol la asocierea a două substanțe astfel se realizează complecşi moleculari numiți şi complecşi de adiție, ei având posibilitatea de a facilita prepararea unor soluții suficient de concentrate ale unor substanțe medicamentoase greu solubile.

Un exemplu, îl constituie solubilizarea unor substanțe organice prin formarea de complecşi - de exemplu, asocierea cofeinei cu benzoat de sodiu, a teofilinei cu etilendiamină, teobromina cu salicilat de sodiu. Astfel substanțele cu care sunt asociate substanțele active insolubile, vor facilita solubilizarea celor din urmă. În cazul acestor asocieri se va avea în vedere unele aspecte legate de absorbția, distribuția şi eliminarea substanțelor care sunt influențate de formarea complecşilor. La ora actuală în tehnologia farmaceutică industrială se utilizează nişte oligozaharide ciclice, numite ciclodextrine, alcătuite din 7-8 unități de glucoză, care în funcție de structura lor inelară sunt numite α,β,γ - ciclodextrine şi care în golul inelului pot include molecule de substanțe medicamentoase insolubile formând complecşi de incluziune cu afinitate mare față de apă. Astfel sunt solubilizate unele glicozide cardiotonice, vitamine liposolubile, hormoni, etc.

Un alt exemplu de solubilizare cu formare de complecşi este solubilizarea iodului în apă sau alcool cu ajutorul iodurii de potasiu când se formează complexul iod-iodurat, sau cu ajutorul polivinilpirolidonei în soluție de concentrație 10 – 15%.

Hidrotropia. O serie de substanțe cu grupări polare în structură pot mări solubilitatea în apă a unor substanțe medicamentoase proces numit "hidrotropie".

Procesul se bazează pe activarea punților de hidrogen, formarea de complecşi sau scăderea tensiunii interfaciale şi astfel este crescută solubilizarea unor substanțe active terapeutic. Ca substanțe hidrotrope se folosesc *alcoolii*: etanol, glicerină, propilenglicol; *esterii*: mono şi diacetatul de glicol; *eterii*: dietilenglicol; *sărurile acizilor organici*: benzoat de sodiu, acetat de sodiu, salicilat de sodiu; *acizii hidroxi-alifatici*: acidul citric, acidul tartric; *acizii aromatici*: acidul paraaminobenzoic.

Solubilizarea micelară. Mc Bain şi Hutchinson au utilizat termenul de solubilizare micelară în cazul aducerii în soluție a unor substanțe medicamentoase greu solubile cu ajutorul substanțelor tensioactive.

Solubilizarea micelară se bazează pe fenomene de suprafață, respectiv formarea de legături care să determine transferarea capacității de solubilizare a unei substanțe greu solubile sau insolubile. Soluțiile obținute trebuie să fie clare sau slab opalescente fără să se modifice structura chimică a substanței medicamentoase. Tensidele din punct de vedere chimic sunt substanțe amfifile, având în structura lor o parte polară şi una nepolară ceea ce va determina balanța HLB(hidrofil-lipofila) a moleculei. Punctul de echilibru al balanței HLB este stabilit la valoarea 10. Pe măsură ce valoarea HLB creşte se măreşte şi hidrofilia unei molecule bipolare. Pentru că substanțele tensioactive să poată avea efect solubilizant trebuie ca valoarea HLB să fie cuprinsă între 15 –18.

Chimic, tensidele pot fi clasificate în trei categorii:

- tensioactivi anionici(săpunuri sau amfotere) – laurilsulfat de sodiu, dodecilsulfat de sodiu, dioctilsulfosuccinat de sodiu;
- tensioactivi cationici- sărurile cuaternare de amoniu mai puțin folosite;
- tensioactivii neionici de tipul polisorbaților - eteri polioxietilenici ai esterilor anhidridei sorbitanului cu acizi graşi superiori. Farmacopeea Română ediția X a înscrie un tensid, respectiv Polisorbatum 80 (tween 80). Au capacitatea de a forma agregate moleculare numite micele. Concentrația de tensioactiv la care se realizează solubilizarea nu poate fi stabilită prin calcul, aceasta variind între 0,2 – 10%. Se recomandă utilizarea lor în concentrații cât mai reduse, apropiate de valoarea concentrația micelară critică având în vedere că pot irita tegumentele şi mucoasele cu care vin în contact. Nu pot fi folosiți în concentrații mari în soluții de uz intern deoarece au un gust neplăcut. Micelele se formează în soluție peste o anumită concentrație şi aceasta se numeşte concentrație micelară critică (c.m.c.) care este diferită la fiecare tensid în parte. De la această concentrație se modifică toate proprietățile soluției, respectiv conductibilitatea, presiunea osmotică, indicele de refracție, scade punctul de congelare, tensiunea superficială, creşte vâscozitatea. Aceste micele au forme diferite – laminare sau cilindrice.

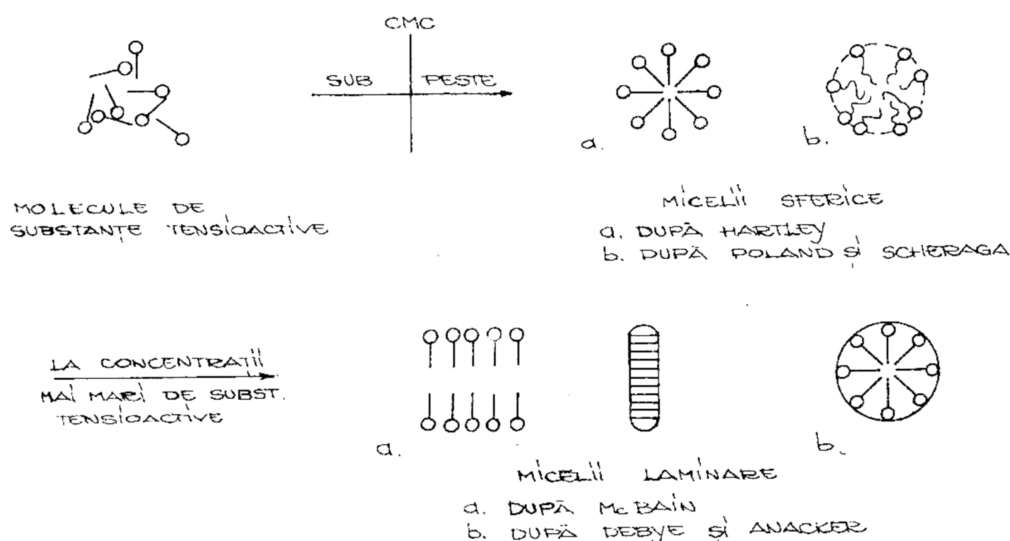


Fig.nr.5. Formarea şi structura micelelor

Capacitatea solubilizantă a tensidelor diferă şi este influențată de structura acestora, de natura solubilizantului(structură, polaritate), temperatură precum şi prezența electroliților şi neelectroliților. Pentru a îmbunătăți capacitatea solubilizantă a tensidelor se pot folosi cosolubilizanții cum sunt alcoolii- glicerol, sorbitol, alte zaharuri.Efectul creşte odată cu creşterea numărului grupărilor hidroxil din moleculă, alcoolii incorporându-se în stratul palisadic al micelei şi astfel le potențează activitatea.

Cu ajutorul tensidelor se reuşeşte încorporarea în apă a unor uleiuri volatile, antiseptice: mentol, camfor, terpinhidrat. Asociate cu anestezice şi antibiotice pot diminua acțiunea lor terapeutică.

8.5. Tehnologia preparării soluțiilor

Pentru obținerea soluțiilor medicamentoase tehnologia de preparare este simplă, atât în farmacie cât şi în industrie.

În prima etapă se aleg vasele de capacitate potrivită, componentele şi vehiculul.

În etapa a doua în vasul ales pentru preparare se aduce o parte din solvent, aproximativ 30% din cantitatea prescrisă, se adaugă substanțele şi se amestecă prin agitare iar dacă este cazul se încălzeşte amestecul pentru a favoriza dizolvarea. După ce toate componentele s-au dizolvat se completează cu solvent la masa totală. Dacă este cazul soluția se filtrează pentru a îndepărta particulele insolubile aflate în suspensie.

În cazul când substanțele medicamentoase sunt solubile în solvent tehnica de preparare este simplă. Sunt cazuri în care pentru a grăbi procesul de dizolvare se agită amestecul. *Agitarea* se face cu scopul de a grăbi procesul de dizolvare, pentru că în apropierea solidului concentrația soluției ajunge la saturație rapid şi restul soluției ar rămâne nesaturată. Prin agitare se înlocuiesc straturile de soluție saturată din apropierea solidului cu alte straturi de solvent sau soluție nesaturată.

Pentru a realiza agitarea amestecului se pot folosi mai multe sisteme de agitare (fig.nr.7):

- ✓ agitarea manuală, cu ajutorul unei baghete de sticlă sau metal;
- ✓ agitatoare cu elice, electromagnetice, cu palete, cu turbine, când se recomandă ca vasul de dizolvare să fie bine închis pentru că exista pericolul pierderii de componente şi pierderea lor în urma volatilizării, datorită agitării;
- ✓ agitatoare cu ultrasunete cu care realizăm o agitare uniformă în toată masa de solvent.

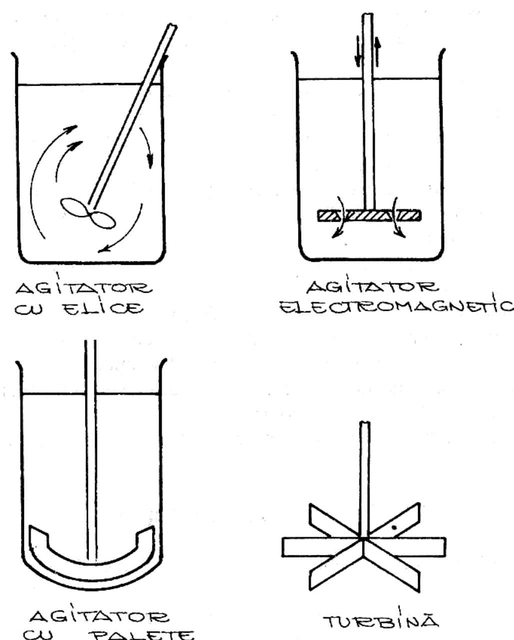


Fig.nr.6. Sisteme de agitare

Un alt factor care poate grăbi aducerea unor substanțe în soluție, este temperatura.

În farmacie vasele în care se realizează dizolvarea se încălzesc la flacără, pe o sită de azbest sau pe baie de apă, în funcție de sensibilitatea substanțelor medicamentoase la creşterea temperaturii.

În industrie se folosesc pentru încălzire vase de capacitate mare, prevăzute cu manta de încălzire cu vapori de apă sub presiune. Vaporii de apă pot circula prin pereții dubli ai vasului sau printr-un sistem de tuburi introduse în vasul de amestecare.

În cazul în care dizolvarea substanței se face cu eliberare de căldură se folosesc instalații frigorifice pentru a răci amestecul.

Pentru substanțele uşor oxidabile se recomandă barbotarea unui gaz inert în soluție (azot, dioxid de carbon).

Soluțiile cu densitate mai mare se aduc peste soluțiile cu densitate mai mică.

Soluțiile de substanțe colorate şi substanțele volatile se aduc la sfârşit în soluție, pentru a evita pierderile.

8.6. Filtrarea soluțiilor medicamentoase

Filtrarea este operația prin care un amestec de particule solide cu un lichid este trecut printr-un material poros în care sunt reținute particulele solide şi fluidul rămâne limpede.

Conform Farmacopeei Române ediția X a filtrarea este o operație recomandată astfel încât soluțiile să rămână limpezi.

Reținerea particulelor solide se realizează prin două mecanisme:

- ✓ Adsorbție, ce este un proces fizic care constă în reținerea particulelor dintr – o soluție mai mici decât diametrul porilor materialului filtrant prin stabilirea unor forțe electrostatice;
- ✓ Cernere, proces mecanic de reținere a unor particule mai mari decât porii materialului filtrant.

Filtrarea este eficace dacă sunt reținute toate particulele în suspensie, dar moleculele substanței solubile trec cantitativ în soluția filtrată, ce vor fi adsorbite pe suprafața filtrului.

Debitul cu care are loc filtrarea unei soluții este stabilit cu ajutorul formulei lui Poisseuille:

$$V = N * \frac{dP * r^4}{8\pi * \eta * L}$$

unde V = debitul(ml/min);

N = numărul de pori pe suprafața filtrantă;

dP = diferența dintre presiunea dintre cele două părți ale filtrului;

r = raza medie a porilor;

η = vâscozitatea lichidului;

L = grosimea filtrului.

Se observă că debitul filtrării creşte cu diametrul, cu numărul porilor şi suprafața filtrului precum şi cu diferența de presiune dintre cele două fețe ale filtrului şi scade cu creşterea grosimii filtrului şi cu mărirea vâscozității lichidului.

Materialele din care se obțin filtrele sunt:

- ✓ Celuloza;
- ✓ Material plastic- poliamide, poliesteri poliuretani;
- ✓ Organice - esteri de celuloză cu pori foarte fini, fragile, necesită un suport rigid şi sunt folosite în special pentru filtrarea soluțiilor sterile şi respectiv realizarea filtrării sterilizante;
- ✓ Sticla filtrantă – prezintă o rețea poroasă, rigidă;
- ✓ Materiale adsorbante aglomerate – folosite în asocierea cu fibrele de celuloză.
- ✓ Pudre filtrante – care înlocuiesc filtrele flexibile sau rigide, ele reținând impuritățile prin adsorbție. Se folosesc caolinul, cărbunele, pulpa de hârtie, pământ de infuzori.

La filtrele din diferite materiale poate avea loc colmatarea, adică depunerea particulelor insolubile în porii filtrului când debitul filtrării este mult redus.

Sistemele filtrante pot avea forme diferite: membrane, foi netede sau plisate, plăci, cartuşe, bujiuri, manşete.

Filtrarea se poate realiza prin mai multe metode, respectiv:

- ✓ Filtrare hidrostatică ce are loc la presiune normală, reprezentând filtrarea obişnuită. Se folosesc pâlnii conice pe care se aşează materialul filtrant.
- ✓ Filtrarea sub presiune(la suprapresiune) când viteza de filtrare este acceleratp prin aducerea soluției de filtrat sub presiune cu ajutorul aerului sau a unui gaz inert comprimat. Se folosesc filtrele alcătuite din două plăci suprapuse care reprezintă suportul pentru materialul filtrant.
- ✓ Filtrarea la presiune redusă se realizează prin aspirarea soluției sau la vid. Se folosesc pâlnii de porțelan plate pe care se fixează materialul filtrant, pâlniile Buchner, filtre Seitz.

8.7. Condiționarea soluțiilor medicamentoase

Soluțiile medicamentoase se condiționează în flacoane de sticlă, material plastic, prevăzute cu sistem de închidere prin înşurubare.

Sticla folosită trebuie să fie colorată - brun sau incoloră, iar materialul plastic să fie rigid sau flexibil.

Soluțiile medicamentoase care se administrează sub formă de picături se condiționează în flacoane cu capacitatea de cel mult 50 ml prevăzute cu sistem de picurare.

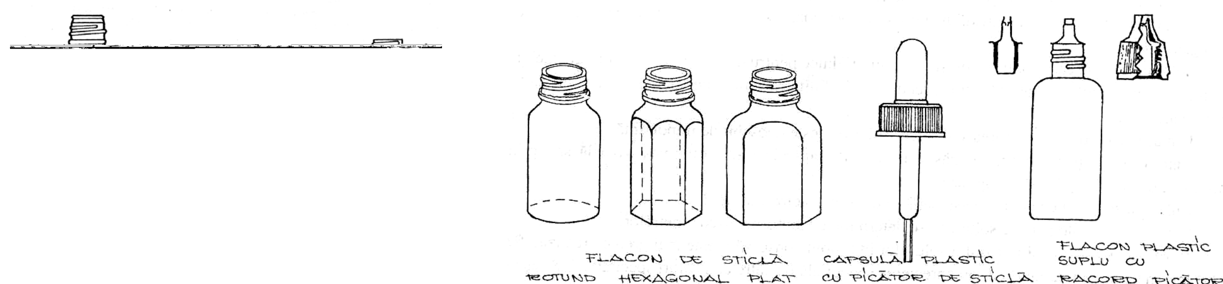


Fig.nr.8. Modele pentru ambalaje

În industrie flacoanele sunt ambalate grupate câte 20 – 50 bucăți, ambalajul fiind de carton şi etichetat corespunzător cu preparatul farmaceutic condiționat în flacoanele existente.

Conform Farmacopeiei Române ediția X a soluțiile medicamentoase se păstrează în flacoane bine închise.

În timpul conservării soluțiile trebuie să-şi păstreze caractersiticle organoleptice, pH-ul, să fie ferite de acțiunea factorilor exteriori (lumină, aer, căldură).

Capitolul IX

SOLUȚII MEDICAMENTOASE DE UZ INTERN

Reprezintă grupul soluțiilor care se administrează oral (per os) cunoscute sub diferite denumiri: siropuri, ape aromatice, poțiuni, elixire, soluții şi picături buvabile, limonade.

9.1. Siropurile

Sunt înscrise în Farmacopeea Română ediția X a în monografia *Sirupi* fiind definite ca preparate farmaceutice lichide cu un conținut ridicat în zahăr, de consistență vâscoasă, destinate a fi administrate intern.

9.1.1.Generalități

Farmacopeea Română ediția X a înscrie pe lângă monografia de generalități a siropurilor încă 4 monografii pentru siropuri: Sirupus simplex (conține 64% zahăr), Sirupi Balsami Tolutani(4,5% balsam de Tolu), Sirupus Belladonnae (5% tinctură de mătrăgună), Sirupus codeini (0,2% codeină).

Siropurile au ca şi solvent apa sau soluții medicamentoase cu o concentrație în zahăr care reprezintă cca 2/3 din greutatea totală a soluției. Concentrația mare de zahăr are drept scop mascarea gustului dezagreabil al unor substanțe active, pentru creşterea vâscozității mediului de dispersie sau cu scopul de a asigura conservarea preparatelor farmaceutice, ştiut fiind că o concentrație mare de zahăr nu va permite dezvoltarea microorganismelor.

Industrial sunt considerate siropuri preparatele care au cel puțin 40%(g/g) conținut în zahăr.

Siropurile înscrise în Farmacopeea Romåna ediția X a nu se eliberează în farmacie ca atare ci se folosesc la obținerea unor soluții de uz intern pe baza rețetelor magistrale.

În grupul siropurilor medicamentoase intră conform definiției acele preparate care conțin zahăr, dar noțiunea s-a extins şi în cazul soluțiilor pentru bolnavii de diabet la care zahărul se înlocuieşte cu edulcoranți de sinteză: zaharină sodică, ciclamat sodic şi aspartam sodic.

În industria farmaceutică se condiționează sub formă de granule, pulberi sau concentrate, preparate care servesc pentru obținerea siropurilor “extempore”. Sunt

de fapt preparate care se dizolvă sau se diluează cu apă distilată sau soluții extractive obținându – se astfel preparatul ce urmează a fi administrat. Astfel, se condiționează antibioticele de uz pediatric, ştiind că sunt substanțe cu o labilitate chimică a moleculei.

Aceste formulări au fost introduse în terapie datorită avantajelor pe care le prezintă:

- au gust dulce, aromat, miros plăcut calități care le fac să fie uşor acceptate de către copii;
- posibilitatea asocierii multor substanțe medicamentoase;
- conservarea este asigurată prin conținutul mare în zahăr;
- prezintă o biodisponibilitate superioară față de formele farmaceutice solide;
- au valoare nutritivă crescută.

Dintre dezavantaje menționăm că acestea sunt date de grupul din care fac parte, respectiv soluții deci prezintă o stabilitate redusă pentru unele substanțe medicamentoase având în vedere că sunt medii apoase, iar volumul şi greutatea mare le fac greu de manipulat şi depozitat.

9.1.2. Clasificarea siropurilor

O clasificare a siropurilor se realizează după mai multe criterii:

a). după conținutul lor:
- care nu conțin substanțe medicamentoase - siropul simplu;
- care conțin o singură substanță medicamentoasă
- care conțin două sau mai multe substanțe active;

b). după modul de preparare
- siropuri obținute prin dizolvarea zahărului la cald sau la rece în apă sau soluții extractive;
- siropuri obținute prin amestecarea siropului simplu cu diverse soluții medicamentoase;

c). după rolul lor în formularea preparatului farmaceutic:
- siropuri medicamentoase;
- siropuri aromatizante, folosite ca şi corectori de gust şi miros;

d). după modul de formulare:
- oficinale care sunt înscrise în Farmacopeea Română ediția a X a;
- industriale.

e). după acțiunea terapeutică:
- expectorante;
- sedative;
- purgative;
- tonice – vitaminizante;
- antiparazitare etc.

9.1.3. Prepararea siropurilor

În vederea preparării siropurilor farmaceutice se foloseşte zahăr care trebuie să prezinte caracteristicile prevăzute în monografia Saccharum din Farmacopeea Română ediția X a. Se va folosi întotdeauna zahărul alb, sub formă de cristale incolore sau pulbere cristalină albă.

În Farmacopeea Română ediția X a se prevede că prepararea siropurilor se va face prin dizolvarea zahărului în apă, soluții medicamentoase sau soluții extractive. Se pot adăuga substanțe auxiliare – agenți de creştere a vâscozității, corectori de miros, coloranți, conservanți.

În farmacopee prepararea este exemplificată pentru siropul simplu şi se realizează în mai multe etape:

- dizolvarea zahărului în apă;
- completarea cu apă pentru a realiza concentrația în zahăr menționată;
- clarificarea;
- filtrarea;
- condiționare.

a) Dizolvarea zahărului în apă se poate face la rece sau la cald, alegerea efectuându-se în funcție de labilitatea chimică a substanțelor medicamentoase care sunt dizolvate în soluție.

Dizolvarea la rece se aplică în cazul în care soluția pentru obținerea siropului conține substanțe instabile termic. Concret, prepararea la rece se face prin dizolvarea “per descensum”, prin percolare sau prin simpla dizolvare a zahărului prin agitare. Metoda prezintă dezavantajul că are loc cu viteză redusă, siropul se filtrează greu, siropul este un mediu favorabil pentru dezvoltarea microorganismelor şi preparatul obținut nu este întotdeauna limpede.

Dizolvarea zahărului la cald este cea mai folosită metodă pentru obținerea siropurilor farmaceutice. Prezintă câteva avantaje: soluția la cald se sterilizează deci nu va mai fi un mediu bun pentru dezvoltarea microorganismelor, se obțin soluții clare, limpezi, deoarece eventualele substanțe albuminoidice existente în zahăr sunt îndepărtate prin coagularea lor la cald.

Temperatura de lucru este cuprinsă între 60–100^{o}C.

b) Completarea cu apă la concentrația dorită se face înainte de filtrare şi se realizează pentru a avea un sirop simplu cu un conținut în zahăr de 64%(62–66%), corespunzător la o densitate de 1,312 şi indicele de refracție de 1,4464 – 1,4532 la temperatura camerei.

Această operație se poate realiza prin trei metode:

- ✓ cu ajutorul densimetrelor. Astfel, se determină densitatea siropului după răcire cu ajutorul zaharometrelor, gradate astfel încât se poate afla direct concentrația în zahăr şi printr-un calcul se va stabili, câtă apă se va adăuga pentru a obține concentrația dorită pentru siropul preparat.

- ✓ Cu ajutorul termometrelor. Se introduce un termometru în siropul fierbinte ştiut fiind faptul că siropul simplu are temperatura de fierbere de 105°C. Dar metoda nu este foarte sigură.
- ✓ Aducerea la masa totală prin cântărire. Astfel, după preparare, filtrare, răcire vom raporta la tara vasului de preparare şi vom completa cu apă până la masa totală de sirop care trebuie obținut în final.

  Este cea mai folosită metodă în farmacie.

c) Clarificarea siropului nu este obligatorie dar se va efectua ori de câte ori siropul obținut nu va avea calitățile dorite. Sunt cazuri în care siropul trebuie şi decolorat.

Pentru clarificare şi decolorare se pot folosi metode fizice şi chimice.

Nu întotdeauna prin filtrare se reuşeşte şi clarificarea sau decolorarea siropului impuritățile putând trece prin porii filtrului.

Ca materiale de clarificare prin metoda fizică se folosesc: hârtia de filtru sub formă de pastă(1-5‰), cărbunele activ(2-5‰), caolinul, Kieselguhr, dioxidul de siliciu, talcul(2-10%), carbonatul sau oxidul de magneziu care însă pot imprima siropului pH- alcalin.

Metoda chimică de clarificare constă în îndepărtarea impurităților albuminoidice prin procedee biochimice care se bazează pe reacții enzimatice, de precipitare a albuminelor, gumelor, pectinelor, proteinelor etc.

Clarificarea siropului în timpul fierberii constă în menținerea siropului la temperatura de fierbere până la dispariția spumei pe care o formează impuritățile albuminoidice, pectinele. Astfel, siropul devine clar şi este obligatorie completarea cu apă la concentrația dorită.

d) Filtrarea siropurilor este obligatorie când siropul este cald. În farmacie filtrarea se face prin materiale textile (bumbac - tifon, fibre sintetice, lână).

e) Condiționarea siropurilor se face în flacoane de capacitate mică (100 – 200 ml), uscate, complet umplute şi bine închise.

9.1.4. Conservarea siropurilor

Farmacopeea Română ediția X recomandă pentru conservare, păstrarea siropurilor în flacoane de cel mult 1000 ml, pline, bine închise, la loc răcoros(8 – 15°C).

La preparare se pot adăuga conservanți: benzoat de sodiu, acid acetilsalicilic, esteri ai acidului para hidroxibenzoic, alcool. Menționăm că alcoolul nu se va folosi ca şi conservant pentru siropurilor de uz pediatric.

Respectând condițiile de conservare vom putea obține siropuri limpezi sau slab opalescente, cu gust, miros, culoare caracteristice componentelor.

Siropurile pot conține coloranți în vederea identificării preparatului respectiv. Alegerea culorii se va face în concordanță cu aroma siropului respectiv.

Pentru controlul calității siropurilor se vor face determinări ale densității, indicelui de refracție, pH-ului, conținutului în zahăr şi în principii active.

9.2. Apele aromatice

Sunt soluții apoase de uleiuri volatile destinate a fi utilizate ca atare sau ca solvenți pentru alte soluții medicamentoase de uz intern.

Se obțin prin două metode:

- ✓ Distilarea cu vapori de apă a produselor vegetale care conțin uleiuri volatile;
- ✓ Dizolvarea uleiurilor volatile în apă

Sunt înscrise în ediția a IX a Farmacopeiei Române în monografia Aquae aromaticae. Apele aromatice se folosesc rar ca atare, cel mai des sunt folosite pentru dizolvarea unor substanțe medicamentoase, soluțiile putând fi administrate intern sau aplicate extern.

Cele mai folosite ape aromatice sunt: apa de mentă, de tei, de melisă, coriandru, rose, levănțică.

Dizolvarea uleiurilor volatile se face prin triturarea unui gram de ulei volatil cu 10 g talc şi adăugarea a 100 g soluție conservantă încălzită la aproximativ 40^{o}C. Apoi se filtrează.

Soluțiile obținute au o concentrație de cel mult 0,30‰ .

Apele aromatice sunt soluții uşor alterabile, limpezi sau slab opalescente, cu miros şi gust caracteristic uleiului volatil, având densitate apropiată de apă.

Apele aromatice au o valabilitate de 6 luni iar apele care în perioada de conservare prezintă flocoane, mucegaiuri, miros modificat nu se mai folosesc.
Pentru a împiedica degradarea apelor aromatice ca solvent în loc de apă se pot folosi amestecuri hidroalcoolice.

9.3. Alte soluții medicamentoase de uz intern

Alături de siropuri şi apele aromatice în practica farmaceutică se folosesc şi alte soluții medicamentoase care se administrează oral fiind preparate multidoză sau unidoză.

Limonadele sunt soluții apoase de acizi minerali sau organici precum şi săruri ale acestora şi îndulcite, aromatizate având acțiune antivomitivă, laxativă sau remineralizantă, tonică.

Aceste soluții pot fi gazoase sau negazoase. Cele gazoase conțin dioxid de carbon fie barbotat în soluție fie rezultat în urma reacției dintre componente.

În Farmacopeea Română ediția X a sunt înscrise două soluții din grupul limonadelor: soluția efervescentă(Limonada gazoasă sau Poțiunea Riviere) şi soluția de citrat de magneziu(Limonada Roge).

Ele reprezintă medii prielnice pentru dezvoltarea microorganismelor motiv pentru care au o conservare limitată şi se prepară la nevoie.

Poțiunile sunt preparate farmaceutice ce conțin edulcoranți, una sau mai multe substanțe medicamentoase şi se administrează cu lingura sau lingurița. Ele se prepară la nevoie după rețete prescrise de medic, având o conservabilitate scăzută.

Elixirele sunt soluții hidroalcoolice ce conțin edulcoranți, aromatizanți, una sau mai multe substanțe active. Concentrația alcoolului variază între 10 – 35%, suficientă pentru a solubiliza unele substanțe greu solubile în apă. Au un conținut în zahăr de aproximativ 20%. Conțin ca substanțe active: fenobarbital, amobarbital, bromuri, fier, vitamine, etc. Se administrează cu lingurița sau în picături.

Soluțiile şi picăturile buvabile sunt preparate farmaceutice destinate administrării interne. Picăturile buvabile sunt soluții alcoolice sau uleioase. Soluțiile buvabile sunt preparate farmaceutice de uz intern, unidoză repartizate în fiole de material plastic sau de sticlă închise ermetic prin sudare. Ele sunt prevăzute la ambele capete cu capilare închise ermetic şi pentru scoaterea soluției din fiolă se rup amândouă capetele. Ele conțin vitamine, minerale, oligoelemente. Se condiționează astfel soluțiile care o valabilitate limitată. Conținutul din fiolă se diluează înainte de utilizare.

Capitolul X

SOLUȚII MEDICAMENTOASE DE UZ EXTERN

În acest grup sunt cuprinse soluțiile cu acțiune locală, care se aplică pe tegumente sau mucoase, sub formă de picături, tamponări, comprese, spălături cu scopul de a preveni, trata sau ameliora anumite maladii şi pentru curățarea şi menținerea umidității pielii.

Pentru formularea soluțiilor de uz extern se folosesc ca şi solvenți: apa, glicerina, alcoolul, amestecurile hidroalcoolice glicerinate, propilenglicol, uleiuri, ş.a.m.d.

10.1. Preparate cu aplicare auriculară

Sunt medicamentele folosite pentru tratarea maladiilor urechii şi se administrează sub formă de picături, spălături, unguente şi aerosoli.

10.1.1. Afecțiunile urechii

Urechea din punct de vedere morfologic şi histologic se compune din mai multe părți.

Medicamentul va avea contact cu pavilionul urechii şi conductul auditiv extern, precum şi cu urechea medie, timpanul şi cavitatea acestuia. Pavilionul urechii este acoperit de piele bogată în glande sebacee şi foliculi piloşi acoperit de un strat de țesut adipos. Pielea se subțiază treptat către parte mediană şi ajunge să fie formată numai din epiderm ce constituie membrana timpanului.

Conductul auditiv extern continuă pavilionul până la urechea medie şi se termină la timpan. El este acoperit de o membrană ce aparține pielii. Glandele sudoripare ale acestei membrane suferă o transformare devenind glande ceruminoase care secretă o substanță galbenă numită cerumen de consistență grasă.

La intrarea în conduct se găsesc numeroşi peri rigizi foarte sensibili. Substanțele grase împreună cu celulele epiteliale descuamate alcătuiesc cerumenul aglomerat.

Urechea medie este o cameră plină cu aer inclusiv cavitatea timpanului.

Timpanul, membrană fibroasă, elastică separă urechea externă de urechea medie. El este alcătuit din piele, un strat conjunctiv şi o mucoasă. Pielea continuă pe aceea a conductului auditiv extern. Mucoasa timpanului este subțire, transparentă şi aderă de os. Această mucoasă este formată dintr – un epiteliu de celule late şi un strat fibro-elastic.

Mucoasa urechii medii are o circulație sanguină slabă.

Urechea internă cuprinde un labirint membranos, spațiu plin cu un lichid - perilimfa, care îl apară de influențe externe, mecanice şi termice.

Afecțiunile auriculare frecvente sunt otitele declanşate de lipsa igienei auriculară şi nazală precum şi de virulența mare a germenilor patogeni. Otitele sunt favorizate de boli infecto-contagioase acute şi cronice, de slaba rezistență a organismului, de carențe vitaminice şi de condiții de mediu neprielnice.

Tratamentul local se efectuează cu scopul de a înlătura supurațiile de la nivelul timpanului, de a provoca refacerea anatomică a țesutului şi de a elimina cauzele care întrețin supurația.

10.1.2. Obținerea preparatelor auriculare

În Farmacopeea Română ediția X a preparatele auriculare sunt înscrise în monografia *Otoguttae* şi definite ca fiind preparate farmaceutice lichide sub formă de soluții, emulsii, suspensii destinate a fi administrate în conductul auditiv.

Băile auriculare sunt soluții apoase aplicate pentru curățarea conductului auditiv. Operația este efectuată doar de personalul medical. Se aplică în scopul înmuierii şi îndepărtării dopului de cerumen (format din secreții glandulare, sebuum, epiteliu descuamat, impurități) sau pot servi la combaterea unor infecții.

Administrate la nivelul urechii se face numai la nivelul conductului auditiv extern sau în urechea nelezată.

Pentru obținerea preparatelor auriculare se folosesc ca şi solvenți: apa, glicerina, alcool diluat, propilenglicol, uleiuri vegetale. Este recomandat ca preparatul obținut să aibă o bună aderență în conductul auditiv sau timpan, fiind preferați solvenții cu vâscozitate crescută care vor asigura un contact mai lung cu mucoasa. Nu se admite folosirea uleiului de parafină.

Administrarea instilațiilor se va face doar după o prealabilă încălzire a preparatului la temperatura corpului, pentru că altfel dau senzații de vertij din cauza diferenței de temperatură.

Băile auriculare se introduc prin umplerea conductului auditiv şi menținerea timp de 5–10 minute, evacuarea se face prin înclinarea capului.

Preparatele administrate în urechea lezată sau în intervenții chirurgicale trebuie să fie izotonice, sterile, fără adaus de conservanți.

pH-ul soluțiilor aplicate la nivelul urechii va putea fi cuprins între 5 – 7,5.

Picăturile pentru ureche se vor condiționa în flacoane de 10 – 30 ml şi prevăzute cu dop picurător.

10.1.3. Componentele preparatelor auriculare

Medicamentele care se administrează în ureche conțin substanțe medicamentoase, solvenți şi substanțe auxiliare.

Dintre substanțele medicamentoase se administrează cele cu acțiune antiseptică, antimicotică, anestezică, antiinflamatoare, decongestivă, ş.a.

Alcoolul ca şi solvent este bine tolerat de mucoasa auriculară. Glicerolul face ca soluțiile să capete o vâscozitate crescută şi să favorizeze aderarea mai bună a medicamentului de suprafața internă a urechii.

Amestecurile hidroalcoolice-glicerinate măresc puterea de dizolvare a substanțelor medicamentoase şi favorizează resorbția.

Propilenglicolul, poiletileglicolii sunt solvenți anhidri şi posedă capacitatea de a dizolva o serie de substanțe medicamentoase din grupul anestezicelor, analgezicelor, antibiotice, fenoli, terpene, ş.a. De asemenea, pot creşte vâscozitatea necesară ca preparatul să adere pe mucoasă. Nu sunt iritanți, toxici şi se resorb. Se pot folosi ca solvenți ca atare sau în amestec cu apa, glicerina şi alcoolul.

Uleiurile vegetale sunt bine tolerate de piele şi de mucoasa urechii dar se resorb mai greu. Sunt folosite doar atunci când se urmăreşte acțiunea de lungă durată a preparatului medicamentos.

Soluțiile uleioase nu se recomandă în cazul otitelor supurate deoarece uleiul împiedică drenarea supurației. În timpul conservării soluțiilor uleioase poate exista posibilitatea ca uleiul să sufere un proces de oxidare.

Medicamentele ce se întrebuințează în ureche trebuie să îndeplinească o serie de condiții de calitate:

- ✓ Să asigure un pH cuprins între 5,9 – 7,8. Când pH-ul se modifică de la acid la alcalin, mediul devine prielnic dezvoltării microorganismelor căci bacteriile şi ciupercile cresc mult mai repede în mediu alcalin;
- ✓ Să nu blocheze mişcarea cililor;
- ✓ Să nu schimbe echilibrul ionic dintre potasiu şi sodiu din lichidul urechii interne;
- ✓ Să nu fie toxice;
- ✓ Să nu fie caustice.

Soluții cu substanțe antiseptice. Sunt folosite pentru spălarea cavității timpanului, ale urechii medii de secreții şi cerumen. Ele se pot administra sub formă de instilații ca soluții de carbonat acid de sodiu – 5g% în amestec de apă şi glicerină, peroxid de hidrogen diluat, acid boric 3g% în amestec hidroalcoolic, rezorcina în soluție apoasă 5%, ş.a. Se pot folosi şi săruri cuaternare de amoniu.

Soluții cu antibiotic. Antibioticele utilizate în tratamentul afecțiunilor urechii sunt: penicilina 1.000.000UI%, streptomicina 0,5%, cloramfenicol 0,5%, clorhidrat de tertraciclină 0,5g%, sulfat de neomicină 0,35 – 0,5g%, polimixina B 100.000UI% , sulfat de kanamicina 1%, singure sau asociate între ele şi uneori asocitae cu substanțe vasoconstrictoare – clorhidrat de efedrină; anestezice – anestezina, clorhidratul de procaină, tetracaina, lidocaina şi amilocaina; fenoli; analgezice; sulfamide şi antiinflamatoare – dexametazona, acetat de hidrocortizon.

Ca solvenți pentru preparatele cu antibiotice se pot folosi: apa, soluțiile izotonice, soluțiile tampon, glicoli şi derivați, uleiuri.

10.2. Preparate cu aplicare endonazală

Preparatele aplicate la nivel endonazal sunt cunoscute sub denumirea de erine şi înscrise în Farmacopeea Română ediția X a în monografia Rhinoguttae. Sunt preparate farmaceutice ce se prezintă sub formă de soluții, suspensii, emulsii, aerosoli sau unguente.

10.2.1. Afecțiuni ale mucoasei nazale

Pentru a putea condiționa substanțele active în diferite forme farmaceutice cu aplicare endonazală trebuie să menționăm câteva date anatomo-fiziologice despre cavitatea nazală. Precizăm faptul că mucoasa nazală are rol de filtrare, umezire şi încălzire a aerului inspirat dar prezintă şi o zonă cu receptori olfactivi(pentru miros).

Fosele nazale sunt căptuşite în întregime de mucoasa nazală sau pituitară, care este mai groasă la nivelul cornetului inferior şi mijlociu şi mai subțire în interiorul sinusurilor. Mucoasa nazală este expusă atacului unor agenți interni şi externi. Mişcarea ciliară constituie un mijloc de apărare al mucoasei nazale împotriva agenților infecțioşi. Această mişcare este condiționată de temperatură, umiditate şi compoziția atmosferei, de presiunea osmotică, de pH şi de existența unor substanțe medicamentoase.

Procesele acute sunt datorate germenilor, apariției toxinelor acestora, fermenților sau produselor de descompunere. În aceste condiții se produce o acidoză locală şi modificarea echilibrului acido-bazic local, respectiv perturbarea echilibrului hidric.

Aceste procese conduc la modificare gradului de ionizare a țesuturilor, cu apariția congestiei. Țesutul conjunctiv este implicat în procesul inflamator când cu acest prilej proteinele sunt şi ele denaturate. Secreția nazală, la adult are un pH = 6,8 –8,4 dar în cazul rinitelor alergice, sinuzitelor secreția devine alcalină iar în inflamațiile acute devine acidă. Ca urmare , medicamentele alcaline nu sunt indicate în cazul rinitelor acute şi a rinosinuzitelor pentru că pot determina creşterea alcalinității lichidului din cavitatea nazală.

Administrarea de soluții alcaline sau acide poate provoca distrugerea epiteiliului ciliar şi necrozarea țesuturilor. Dar se va ține cont de faptul că epiteliul se reface în 7 – 8 zile, iar pentru creşterea cililor sunt necesare 2- 3 luni.

Obligațiile cerute tuturor soluțiilor administrate la acest nivel sunt acelea de a respecta cu rigurozitate activitatea fiziologică a acestei mucoase, a activității secretorii şi a cililor.

Administrarea medicamentelor la nivelul cavității nazale urmăreşte o acțiune locală, antiseptică, decongestionantă etc.

Prin administrarea preparatelor farmaceutice la nivel endonazal se obține pe lângă un tratament local şi un efect sistemic, mucoasa nazală având o suprafață mare (140 – 170 cm^2), puternic vascularizată, inervată şi sensibilă. Administrarea

medicamentelor la acest nivel va permite evitarea primului pasaj hepatic şi inactivarea substanțelor de către fluidele biologice.

Absorbția medicamentelor cu aplicare endonazală este influențată de mişcarea cililor , temperatură, presiunea atmosferică, pH, starea inflamatorie a mucoasei nazale.

Tratamentul la nivelul mucoasei nazale trebuie să țină seama de influența componenților preparatului farmaceutic asupra mişcării ciliare astfel încât să nu modifice clearance–ul nazal care poate fi perturbat de starea de boală a pacientului.

10.2.2. Prepararea

Farmacopeea Română ediția X a prevede la formularea preparatelor endonazale menținerea pH-ului între valori de 6 – 7,5. După unii autori valorile de pH pot fi cuprinse între 6,4 – 9.

Pentru obținerea soluțiilor cu aplicare endonazală se folosesc soluții izotonice (soluția de clorură de sodiu 0,9% ; soluția de glucoză 5%) sau ulei de floarea soarelui neutralizat.

În prezent uleiurile nu se folosesc foarte mult deoarece nu sunt miscibile cu mucusul iar în prima fază de contact vor forma o emulsie U/A care va perturba fiziologia nazală. Soluțiile uleioase nu se izotonizează pentru că nu intervin în presiunea osmotică ca şi solvenții apoşi.

Picăturile nazale se condiționează în flacoane având capacitatea de 30 ml, bine închise, prevăzute cu dop picurător.

Soluțiile pentru spălături nazale trebuie să fie soluții izotonice, cu pH = 7 – 8, conțin substanțe antiseptice, fiind destinate curățării mucoasei nazale.

10.2.3. Componentele preparatelor cu aplicare endonazală

Substanțele medicamentoase utilizate frecvent în profilaxia şi tratamentul afecțiunilor endonazale sunt: antiinfecțioase, antiseptice, anestezice, vasoconstrictoare, decongestive, antialergice, antiinflamatoare ş.a.

Compuşii argintului se folosesc sub formă de soluții – azotatul de argint în concentrație de 0,5 % determină oprirea mişcării cililor fără a reveni la normal. Astfel, se folosesc protargolul 1- 2g%, argirolul 1-5g%, colargolul 1- 2g% asociate sau nu cu clorhidrat de efedrină, azotat de nafazolină, sulfacetamidă sodică.

Substanțele şi uleiurile volatile se folosesc pentru acțiunea lor antiseptică, analgezică, antipruriginoasă, decongestivă. Dintre acestea frecvent se folosesc – uleiul de gomenol, de eucalipt, mentol, timol, fenol, camfor. Soluțiile se administrează sub formă de instilații sau inhalații în rinite, sinuzite, rinofaringite ca antiseptice şi decongestionante.

Componente	Formula A	Formula B	Formula C
Mentol	0,5	0,63	0,25
Camfor	0,3	0,47	0,25
Eucaliptol	-	0,63	-
Gomenol	2,5	-	0,25
Clorhidrat de procaină	1	-	0,4
Clorbutanol	1	1	-
Ulei de floarea soarelui la	100		-
Apa distilată la	-	100	100

Dintre antibiotice se pot folosi: penicilina sodică 500.000 – 650.000 UI%, cloramfenicolul 0,5%, sulfatul de neomicină 1%.

Ca şi vasoconstrictoare se folosesc în afecțiunile cavității nazale: clorhidratul de efedrină 0,5 – 1g%, adrenalină 1‰, clorhidratul de fenilefrină 0,25%, azotat sau clorhidrat de nafazolină 0,05 – 0,1g%. Este recomandat ca soluțiile să fie izotonice şi astfel sunt bine tolerate de mucoasa nazală.

Dintre substanțele cu acțiune antiinflamatoare în tratamentul afecțiunilor nazale se folosesc hidrocortizona, prednisonul, prednisolonul şi dexametazona.

Unele substanțe pot avea influență negativă asupra mişcării cililor în funcție de natura şi concentrația acestora.

Ca solvenți se poate utiliza apa distilată, soluții apoase, alcool, glicerol, glicolii şi derivații lor, uleiurile vegetale.

Apa şi soluțiile apoase curg repede de la suprafață mucoasei nazale către faringe. Soluțiile apoase opresc pentru o perioadă foarte scurtă de timp mişcarea cililor pentru ca apoi aceştia să – şi poată relua mişcarea normală.

Soluțiile izotonizate cu clorură de sodiu 0,9 % sau glucoză 5%, tamponate sau nu permit mişcarea normală a cililor şi nu provoacă vasodilatație. Soluțiile hipo sau hipertonice vor determina iritații ale mucoasei nazale.

Alcoolul, glicerolul, glicolii nu sunt bine tolerați de mucoasa nazală în concentrații mai mari de 10 g% şi produc senzații dureroase. Alcoolul şi glicerolul în concentrații mai mari au acțiune caustică asupra epiteliului nazal.

Polietilenglicolii, în concentrații de 1g% în soluții izotonice şi tamponate inhibă complet mişcarea cililor cu acțiune deshidratantă scoțând apa din țesuturi.

Utilizarea parafinei lichide este limitată tot mai mult deoarece nu se absoarbe şi produce accidente când ajunge în alveolele pulmonare. La nivelul plămânilor provoacă parafinoame pulmonare şi favorizează procesul de sclerozare. Modificările parenchimatoase apar clinic şi radiologic ca imaginea unui cancer pulmonar. La adulți aceste leziuni pot fi însoțite de tuse, dispnee, iar la copii parafinomul apare ca un infiltrat fără modificări anatomo-patologice.

Ca agenți de creştere a vâscozității preparatelor cu aplicare endonazală se pot folosi: metilceluloza 1 – 2g%, mucilag de trgacanta, alginat de sodiu, alcool polivinilic, carboximetilceluloza sodică 1- 2g%, substanțe tensioactive neionice dintre care tween –urile în proporție de 1g%, în soluție de glucoză 5% la pH=7 vor mări

vâscozitatea şi favorizează dispersarea componentelor mai greu solubile. Asocierea substanțelor tensioactive măresc viteza de absorbție a substanțelor active. Vâscozitatea apropiata de a mucusului nazal favorizează mişcarea cililor. Mărirea vâscozității este contraindicată pentru că împiedică mişcarea cililor. Medicamentele administrate pe mucoasa nazală nu pot fi utilizate atunci când după 10 minute reduc mai mult de 50% din mişcarea cililor

Tabel nr.8. Substanțe medicamentoase şi influența mişcării cililor

Substanța	**Concentrația %**	**pH**	**Numărul bătăilor cililor /min.**
Nipagin	0,1 în soluție de glucoză 5%	7	4
Clorura de benzalconiu	0,025	6,7	5
Clorura de benzalconiu	0,0125	6,7	13
Clorura de benzalconiu	0,0125	7	45
Borat de fenilmercur	0,0125	7	45
Tween 80	1	7	60
Polietilenglicol	1	7	0
Alcool	10	7	0

Ca şi conservanți se pot folosi: clorbutanol, clorura de benzalconiu 0,0125g%, boratul de fenilmercur 0,0125g%.

10.3. Preparate cu aplicare buco-faringiană

Acest grup de forme farmaceutice pot fi din punct de vedere al stării de agregare: lichide (soluții, suspensii, emulsii), semisolide (geluri, paste bucoadezive) sau solide(pulberi, comprimate).

Din punct de vedere anatomic cavitatea bucală este primul segment al tubului digestiv fiind acoperit cu o mucoasă netedă, lucioasă, de culoare roz în care se dezvoltă o floră saprofită sub influența umidității, căldurii şi substanțelor nutritive.

Cavitatea bucală este expusă acțiunii unor factori exogeni de ordin mecanic, chimic, toxic şi cei provocați de o floră microbiană – stafilococică, bacili coli, viruşi, etc. Este căptuşită în întregime de mucoasa bucală care din punct de vedere histologic este un epiteliu stratificat şi cu glande salivare care elaborează saliva, glande situate submaxilar, sublingual şi parotide.

Componentele salivei sunt:

- apa în proporție de 99,5%;

- substanțe solide în proporție de 0,5% dintre care săruri – clorura de sodiu, clorura de potasiu, carbonat acid de sodiu, carbonat şi fosfat de calciu, fosfați de sodiu, diverşi compuşi organici – maltoza, uree, acid uric, creatinina, aminoacizi;
- substanțe gazoase – oxigen, dioxid de carbon, azot.

În funcție de componentele salivei de la individ la individ şi dependent de alimentație pH-ul salivei poate avea valori cuprinse între 6,7 – 7. Cantitatea de salivă secretată în 24h variază între 1 l şi 1,5 l.

Saliva îndeplineşte diferite funcții:

- digestivă, de pregătire a alimentelor pentru înghițire;
- de solubilizare;
- curățire;
- umezire şi alunecare;
- rol în asigurarea echilibrului hidric al organismului.

Mucoasa bucală prezintă o rezistență mecanică şi antimicrobiană mare (are un grad de imunitate mare) în condiții normale ea fiind în contact permanent cu o floră microbiană saprofită, streptococi, pneumococi, ciuperci, bacili, etc. Prezența acestei flore este favorizată de temperatură, umiditate, substanțe nutritive.

La nivelul mucoasei bucale există o enzimă – lizozim, având acțiune bactericidă, se găseşte în secreția salivară şi exercită acțiune distructivă asupra microorganismelor, datorită capacității sale de a solubiliza polizaharidele din microorganisme.

Mucoasa farigiană vine în prelungirea mucoasei nazale şi a cavității bucale, având rol de protecție.

Când echilibrul biologic al mediului buco-faringian suferă modificări datorită unor factori de ordin general sau local, cum sunt uscăciunea gurii, conținutul crescut în mucus al salivei, lipsa igienei cavității bucale, prezența cariilor şi malformațiilor dentare, a tartrului, contactul cu substanțe caustice, condimente, fum atunci mucoasa devine vulnerabilă, microbii simbiotici devin patogeni şi invadează cavitatea buco-faringiană.

În aceste stări modificate ale mucoasei bucale pot lua naştere diferite procese inflamatorii, stomatite, gingivite, glosite, inflamații ale limbii, buzelor, cheilite, ş.a.

Pentru a putea realiza preparatele farmaceutice destinate aplicării în cavitatea bucală trebuie să ținem cont de valoarea pH –ului.

10.3.1. Formele farmaceutice

Formele farmaceutice lichide care se aplică la nivelul cavității bucale şi a mucoasei faringiene sunt: gargarismele, apele de gură, colutoriile, duşuri buco-faringiene, aerosoli.

Gargarismele. Sunt soluții medicamentoase destinate pentru tratamentul afecțiunilor de la nivelul cavității bucale şi faringelui. Ele sunt aplicate prin barbotare cu aer şi menținute la nivelul respectiv fără a fi înghițite.

Se folosesc ca şi solvenți pentru prepararea lor: apa, amestecurile hidroalcoolice, glicerinate, vehicule compuse. Soluțiile se diluează înainte de utilizare.

Ca substanțe medicamentoase conțin: apă oxigentă, borax, permanganat de potasiu, salol, anestezină, mentol, uleiuri volatile, infuzii de muşețel, coada şoricelului.

Pe eticheta produsului vor fi menționate datele de identificare ale produsului dar şi raportul de diluare la aplicare.

Apele de gură numite spălături bucale. Sunt soluții apoase sau hidroalcoolice utilizate pentru curățarea cavității bucale pentru îndepărtarea impurităților rămase în mucoasa bucală şi pentru îndepărtarea mirosului fetid, înlăturând şi senzația de uscăciune a gurii. Se aplică cu rol antiseptic, dezodorant, răcoritor.

Conțin ca substanțe medicamentoase: antiseptice(săruri cuaternare de amoniu), aromatizanți, edulcoranți.

pH-ul apelor de gură va fi cuprins între 7 –9,5 cele prea alcaline putând determina vătămări tisulare, având şi efect negativ asupra dentiției.

Colutoriile (pensulații, badijonări). Sunt preparate lichide, vâscoase, destinate a fi aplicate pe gingii, pereții cavității bucale şi faringe.

Se vor aplica cu ajutorul unui dispozitiv port-vată şi care se va îmbiba în soluția medicamentoasă cu care se face tratamentul.

Ca solvenți se foloseşte: apa, glicerina, dispersii macromoleculare, propilenglicol, polietilenglicol, amestec de apă cu miere, etc. care să permită o aderență cât mai bună a preparatului la locul de aplicare.

Substanțele active care pot fi incorporate sunt: coloranții antiseptici - albastru de metilen; antiseptice-dezinfectante(iod, resorcină, borax, alaun, apă oxigenată); antibiotice; sulfamide, anestezice locale (cocaina) etc. De menționat că au o concentrație mai mare în substanțe active decât apele de gură.

Administrarea lor se face la intervale scurte de timp, după mâncare, pentru a realiza o concentrație suficient de mare pentru substanța medicamentoasă la locul de aplicare.

Duşurile buco-faringiene sunt soluții medicamentoase apoase dar sunt introduse în cavitatea bucală sub forma unui jet, sub presiune, prin intermediul unei pere de cauciuc, a unei seringi sau un dispozitiv special.

Aerosolii sunt soluții medicamentoase pulverizate în cavitatea bucală cu ajutorul unor dispozitive speciale prevăzute cu pulverizator numite şi spray-uri. Sunt preparate farmaceutice care acoperă repede şi cu multă uşurință întreaga suprafață a cavității bucale.

10.3.2. Compoziția preparatelor farmaceutice cu aplicare buco-faringiană

Medicamentele administrate la nivelul cavității bucale conțin:

Substanțe medicamentoase active variate utilizate în profilazxia şi tratamentul afecțiunilor cavității bucofaringiene. Aceste substanțe exercită diferite acțiuni la locul de aplicare.

Dintre vehicule se folosesc apa, amestecurile hidroalcoolice, hidroglicerinate sau diferite soluții extractive, dispersii coloidale ş.a.

Apa distilată şi soluțiile apoase reprezintă un mediu de solubilizare pentru numeroase substanțe medicamentoase. Soluțiile apoase administrate local pe mucoasa bucală traversează rapid mucoasa către faringe.

Alcoolul în funcție de concentrație are un comportament diferit, astfel alcoolul concentrat(96^c) are acțiune deshidratantă şi este iritant în aplicațiile locale pe mucoase; alcoolul diluat(70^c) precipită albuminele, produce o peliculă izolatoare între țesut şi porțiunea de solvent dar are acțiune antiseptică superficială şi de scurtă durată; alcoolul în concentrație de 50^c – 60^c precipită lent albuminele iar acțiunea antiseptică este deosebit de eficace însoțită de o uşoară acțiune astringentă şi analgezică. Alcoolul este un bun solvent pentru o serie de substanțe medicamentoase.

Glicerolul produce soluții dense, vâscoase favorizând un contact prelungit al preparatului farmaceutic cu mucoasa. În concentrații de peste 50% determină senzații de arsură pe suprafața mucoasei.

Soluțiile extractive – infuzii şi decocturi, de muşețel, nalbă, salvie se pot folosi singure sau ca şi vehicule pentru solubilizarea substanțelor medicamentoase solide iar soluțiile respective se folosesc cel mai adesea sub formă de gargarisme.

Infuzia de flori de muşețel acționează prin azulene având proprietăți terapeutice diverse: antialergice, bactericide şi stimulează epitelizarea.

Soluția extractivă de nalbă conține mucilagii cu proprietăți emoliente fiind indicată în infecții ale mucoasei bucale.

Alți solvenți folosiți pentru obținerea preparatelor farmaceutice cu aplicare bucofaringiană sunt: glicolii şi derivații – propilenglicol, polietilenglicol cu capacitate bună de dizolvare pentru o serie de substanțe medicamentoase.

În tratamentul unor afecțiuni ale mucoasei bucale se folosesc şi ***soluțiile cu substanțe alcaline*** cu rol de a înlătura mucusul şi a drena saliva. Se va ține cont de faptul că soluțiile puternic alcaline produc vătămarea mucoasei. Soluțiile acide au efect dăunător asupra smalțului dinților.

Tabel nr.9. Exemple de preparate farmaceutice cu substanțe alcaline

Componente	Formula A	Formula B
Carbonat acid de sodiu	0,5 g	1,5g
Clorura de sodiu	1,00 g	-
Tetraborat de sodiu	-	1,5 g
Fenol	-	0,3 g
Tinctura de Arnica	1,00 g	-
Glicerol	-	45,00 g
Apa de mentă la	100,00 g	-
Apa distilată la	-	100,00g

Soluțiile menționate se folosesc fie diluate cu apă ca antiseptice administrate sub formă de pulverizații bucofaringiene, fie sub formă de colutorii în cazuri de amigdalite, faringite, traheite, angine acute şi cronice.

Soluțiile cu substanțe antomicrobiene În această grupă de medicamente sunt cuprinse acele preparate care au acțiune antiinfecțioasă, antiseptică, dezinfectantă, dezodorizantă, preparate cu sulfamide, antibiotice şi antimicotice.

Soluții cu substanțe care eliberează oxigen, fluor, clor, iod. Oxigenul molecular exercită acțiune germicidă datorită faptului că oxidează constituienții sensibili din protoplasma bacteriilor, respectiv distruge sistemele enzimatice. El acționează asupra grupării tiolice din proteine şi prin aceasta omoară microorganismele. Poate avea şi efect inhibitor asupra bacteriilor anaerobe. Dintre soluțiile care aplicate pe mucoase eliberează oxigen amintim: soluția de peroxid de hidrogen 3% cu acțiune dezinfectantă fiind indicată în stomatite acute şi în unele infecții. Se poate folosi în asociere cu alte substanțe în diferite formule:

Perhidrol	1,00 g
Tinctura de ratania	12,00 g
Ulei volatile de mentă	1,00 g
Soluție de clorură de zinc 20%	32,00 g
Salol	3,00 g
Alcool la	100,00 g

Permanganatul de potasiu se foloseşte în soluții în concentrație de 0,02 – 0,05 g% şi eliberează în soluție apoasă oxigen atomic, care acționează asupra mucoasei în inflamații bucale ca astringent şi antiseptic. Nu se va asocia în soluții cu alcool, glicerol, perhidrol pentru că reacția de descompunere este vehementă putând ajunge până la explozie.

Soluțiile cu fluoruri pot conține până la 2 g% fluorură de sodiu. Fluorura de sodiu este o pulbere albă solubila în apă distilată, solubilitate 1: 25 şi insolubilă în alcool. Soluțiile de fluoruri se prepară şi se păstrează în recipiente din material

plastic, de polietilenă pentru că ele corodează sticla şi în soluţii pot apare precipitate. Soluţiile de fluoruri se folosesc în profilaxia cariilor dentare.

Hipocloriţii sunt mai puţini stabili, soluţiile lor au acţiune rapidă de scurtă durată şi sunt uşor iritanţi.

Cloraminele sunt mai stabile, au proprietăţi clorurante şi oxidante acţiune germicidă şi antiseptică, efect ce este mai lent şi de lungă durată în comparaţie cu hipocloriţii.

Iodul este greu solubil în apă 1:3500 dar solubil în alcool 1:10, în glicerol 1:100, în soluţii concentrate de ioduri alcaline. Se foloseşte sub formă de soluţii apoase sau glicerinate, administrat sub formă de gargară, colutorii având acţiune germicidă şi fungicidă în infecţii ale mucoasei bucale.

Iod	1,2 g
Iodură de potasiu	2,4 g
Fenol	0,5 g
Ulei volatil de mentă	0,2 ml
Glicerina	90,00 g
Apa distilată la	100,00 g

Formula prezentată este cunoscută sub denumirea de “Glycerinum iodi compositum”.

Fenolul se foloseşte ca bacteriostatic în concentraţii de 0,2 –1,00g%. Soluţiile mai concentrate sunt bactericide. Acţiunea şi eficacitatea sunt dependente de natura solventului mai eficace în soluţii apose decât în soluţii alcoolice, glicerinate, în uleiuri fixe, propilenglicol sau polietilenglicoli lichizi, tween 80 cu care poate forma complecşi. De asemenea acţiunea sa este dependentă de temperatură, acţiunea fiind mai redusă la temperatură joasă, de pH-ul mediului, eficacitatea fiind mai bună în mediu acid şi redusă în mediu alcalin. Soluţiile concentrate de fenol aplicate pe mucoasă precipită proteinele şi determină albirea mucoasei. Poate intra în diferite formule farmaceutice asociat cu alte substanţe, de exemplu:

Componente	**Formula A**	**Formula B**
Fenol	1,5	2,5
Mentol	0,5	-
Clorhidrat de procaină	0,5	-
Borax	-	3,5
Acid tanic	-	6,0
Spirt de mentă	-	20,00
Glicerol la	100,00g	100,00g

Soluţiile se diluează cu apă, se administrează sub formă de gargară ca antiseptic, anestezic, cicatrizant în angine, amigadalite, faringite, laringite, stomatite, afte şi abcese.

Soluțiile cu coloranți se pot folosi după diferite formule cum ar fi:

Componente	**Formula A**	**Formula B**
Violet de gențiana	1 – 2	-
Albastru de metilen	-	1 – 3
Alcool	10 – 20	20 – 25
Glicerol	-	25 – 40
Ulei volatil de mentă	-	IV guttae
Apa distilată la	100	100

Violetul de gențiana derivat al trifenilmetanului şi albastrul de metilen în soluții hidroalcoolice sau hidroalcoolice – glicerinate acționează ca bacetriostatic sau bactericid. Acțiunea depinde concentrația lor, de temperatură, de sinergismul sau antagonismul cu substanțele asociate. Soluțiile sunt indicate în gingivite, stomatite, ulcerații ale cavității bucale administrându-se sub formă de colutorii. Se poate folosi şi soluțio Castellani cum fucsine.

Compuşii anorganici ai argintului, mercurului, zincului, bismutului sau aluminiului se pot întrebuința în diferite afecțiuni bucofaringiene. În concentrații mici au acțiune bacteriostatică iar la concentrații mari au acțiune bactericidă.

Dintre compuşii mercurului se folosesc – boratul de fenilmercur, tiomersalul în concentrații de 0,1g%. Soluțiile se diluează cu apă şi se aplică sub formă de spălături.

Compuşii argintului se folosesc cel mai frecvent cei coloidali de în concentrație de 2% sau azotatul de argint sub formă de colutorii sau gargarisme după ce soluțiile au fost diluate cu apă.

Compuşii zincului în special clorura de zinc se foloseşte ca astringent, dezodorizant în concentrații de 5 – 20% folosindu-se în stomatologie, sub formă de aplicații locale pe gingii.

Dintre compuşii bismutului se pot folosi – tartrat de bismut şi sodiu, salicilat bazic de bismut, ş.a., iar soluțiile se aplică sub formă de colutorii în diferite afecțiuni ale faringelui.

Sărurile de aluminiu dintre care alaunul – sulfat de aluminiu şi potasiu, se folosesc ca antiseptice şi sunt indicate în stomatite şi faringite sub formă de soluție apoasă în concentrații de 1- 4%. Preparatele cu săruri de aluminiu pot avea efect nociv asupra dinților.

Sărurile cuaternare de amoniu sunt utilizate pentru acțiunea lor bactericid – bacteriostatica în diferite afecțiuni ale cavității bucale. Se folosesc în concentrații de 0,01 – 0,1 g %. Puterea germicidă se manifestă atât în mediu acid cât şi în mediu alcalin. Cele mai folosite sunt: clorura de cetilpiridiniu, bromura de cetiltrimetilamoniu, clorura de benzalconiu, etc.

Soluții cu sulfamide. Dintre sulfamide se pot folosi atât în profilaxia cât şi în tratamentul afecțiunilor cavității buco-faringiene – sulfanilamida, sulfacetamida, sulfatiazol, sulfametazina. Sunt active atât asupra germenilor Gram + cât şi a celor Gram - . Sulfamidele în aplicații locale pe mucoase pot provoca sensibilizări, apariția de germneni sulfamido-rezistenți iar în alte cazuri poate întârzia vindecarea.

Soluții cu antibiotice. Antibioticele folosite sunt: penicilinele, streptomicina, tetraciclinele, cloramfenicolul, neomicina, bacitracina, nistatinul, gramicidina. Ele se pot asocia şi cu sulfamidele, anestezicele – clorhidratul de lidocaină, sărurile cuaternare de amoniu şi uleiuri volatile în obținerea preparatelor cu aplicare buco – faringiană.

Soluții cu substanțe antiinflamatoare. Dintre acestea se întrebuințează frecvent derivații cortizonici. Aceste substanțe au acțiune antialergică, micşorează fenomenele inflamatorii. Activitatea lor este potențată de asocierea cu antibiotice cu spectru larg, efectul cumulativ fiind mai rapid şi mai pronunțat.

Succinatul de hidrocortizon şi sodiu, fosfatul de dexametazonă şi sodiu sunt solubile în apă distilată şi glicerol obținându-se soluții ce se administrează sub formă de gargarisme, colutorii sau aerosoli. Hidrocortizonul, acetatul de hidrocortizon, dexametazona , triamcinolona sunt insolubile în apă dar se pot dispersa sub formă de suspensii sau sub formă de paste ori sunt condiționate sub formă de tablete de supt. Aceste preparate sub indicate în ulcerații aftoase, faringite, laringite.

10.4. Preparate stomatologice

În acest grup sunt cuprinse preparatele destinate a fi utilizate pentru curățarea şi menținerea stării de sănătate a dinților, asigurarea sănătății gingiilor.

Soluțiile stomatologice conțin anestezice locale, analgezice, antiseptice pentru prevenirea cariilor. Ca solvent se folosesc: apa, amestecurile hidroalcoolice, glicerina, propilenglicol sau amestecurile lor.

Se utilizează frecvent *soluția de clorură de zinc* şi unele amestecuri eutectice lichide ca atare:

- ✓ *Soluția Bonain* ce conține: amestec de cocaină, mentol, fenol;
- ✓ *Soluția Clumski*, eutectic de camfor şi fenol în alcool, în concentrație de 10%.

Pentru curățarea dinților se folosesc *dentrificele* care conțin uree, fosfat amoniacal, fosfați organici, EDTA, fluoruri etc.

Se cunosc şi preparate farmaceutice pentru prevenirea parodontopatiilor, reducerii incidenței cariilor.

10.5. Soluții cu aplicare topică

Sunt preparate farmaceutice lichide folosite pentru a trata, curăța sau umecta unele tegumente, mucoase, cavități. Ele se administrează diferit în funcție de locul de aplicare:

- ✓ Sub formă de *tamponări şi comprese*, soluțiile fiind aplicate cu ajutorul tampoanelor de vată sau de tifon pe tegumente.
- ✓ Sub formă de *spălături* când soluțiile sunt aplicate cu ajutorul unui dispozitiv – irigatorul(spălături vaginale, clismele).

Conțin ca substanțe medicamentoase: antiseptice, astringente, calmante, antiinflamatoare. Ca solvent se foloseşte apa, soluții extractive apoase, amestec hidroalcoolic.

Loțiunile sunt soluții medicamentoase care se folosesc pentru întreținerea pielii capului, părului, feței, mâinilor, reprezentând un grup de preparate farmaceutice aparte numite preparate dermato-cosmetice. Sunt soluții tonice ce conțin substanțe antiseptice, astringente, odorante, emoliente dispersate în apă, alcool de diferite diluții sau soluții extractive.

Capitolul XI

SOLUȚII EXTRACTIVE

În principal, în procesul de extracție se ține seama de natura şi compoziția chimică a produsului vegetal, natura şi proprietățile solventului şi de metoda de extracție aplicată care se alege în funcție de solubilitatea şi stabilitatea la căldură a principiilor active.

Ca materii prime, la obținerea soluțiilor extractive se utilizează produse vegetale, solvenți şi uneori substanțe auxiliare: modificatori de pH, conservanți, solubilizanți (substanțe tensioactive şi cosolvenți).

Produsul vegetal, solventul şi metoda de extracție (condițiile de lucru), influențează printr-o serie de factori procesul de extracție. Nu se face o delimitare netă între aceşti factori, unii depinzând atât de produsul vegetal cât şi de solvent şi de condițiile de lucru.

În asigurarea unui randament bun procesului de extracție sub influența produsului vegetal se va ține seama de natura produsului vegetal şi componentele active conținute, respectiv de compoziția chimică complexă a produsului vegetal.

Se folosesc produse vegetale uscate şi foarte rar produse proaspete, ca atare. Se pot folosi produse vegetale proaspete, stabilizate imediat după recoltare (folosite în special pentru obținerea soluțiilor din homeopatie).

11.1. Factorii dependenți de produsul vegetal care influențează procedeul de extracție

1. Natura produsului vegetal;
2. Conținutul în umiditate al produsului vegetal, la rândul său influențat de modul de uscare al produsului şi condițiile de păstrare;
3. Gradul de mărunțire;
4. Umectarea produsului vegetal înainte de extracția propriu-zisă.

1. Natura produsului vegetal influențează alegerea solventului şi a procedeului de lucru, care duce la realizarea unei extracții optime.

Produsele vegetale pot avea o structură diferită, unele friabile - flori, frunze, ierburi, care se sfărâmă uşor, altele dure - rădăcini, scoarțe, rizomi, semințe, fructe, frunze coriace.

Compoziția chimică a produsului vegetal este variabilă, solubilitatea şi termostabilitatea principiului activ este diferită, factori ce influențează procesul de extracție.

Calitatea produsului vegetal, respectiv conținutul declarat în principii active este un factor important. Conținutul declarat este influențat de tratamentul la care este supus produsul vegetal imediat după recoltare, precum şi de timpul când se face recoltarea.

În cazul în care se folosesc totuşi produsele vegetale proaspete, se va ține seama ca sunt supuse unor procese fermentative care duc la scăderea valorii terapeutice, prin micşorarea conținutului în principii active. Astfel, se recomandă ca imediat după recoltare să se facă stabilizarea în special pentru drogurile ce conțin principii sensibile la descompunere enzimatică.

Stabilizarea constă în distrugerea enzimelor şi păstrarea nemodificată a componentelor pe toată perioada de depozitare a produsului, până la prelucrarea într-o formă farmaceutică.

Se cunosc mai multe forme de stabilizare:

1. tratarea produsului vegetal cu vapori fierbinți de alcool sau acetonă în autoclav la l00 - 105^{0}C, timp de 1 - 10 minute; apoi uscarea la etuvă la 40-45^{0}C.
2. tratarea directă a produsului vegetal cu alcool etilic la cald.
3. tratarea cu vapori de apă sub presiune, apoi cu vapori de alcool şi uscarea la etuvă.
4. stabilizarea prin încălzire – se aplică metoda prin căldură uscată la o temperatură ce inactivează enzimele şi usucă planta fără a afecta stabilitatea principiului activ. Timpul trebuie să fie cât mai scurt, evitându-se temperaturi sub 50^{0}C la care sunt favorizate procesele enzimatice, dar nici temperaturi prea ridicate, care determină degradarea principiilor active.

Se utilizează camere de uscare, etuve cu ventilatoare, în care temperatura este 110^{0}C, după care scade la 70 - 80^{0}C; se continuă încălzirea, temperatura crescând la 110^{0}C.

Fiecare produs vegetal este stabilizat la o temperatură adecvată în funcție de stabilitatea principiilor active. Astfel, frunzele de digitală sunt supuse unui tratament la temperatura de 70^{0}C, cele de beladona la 50^{0}C, semințele de strofant la 80 – l00^{0}C timp de 5-10 minute.

Unele semințe, ce conțin oxidaze sau lipaze se stabilizează la l00^{0}C timp de 30 – 60 minute.

Uscarea propriu-zisă este realizată în timpul stabilizării, dar poate să continue şi după stabilizare.

Uscarea este o operație obligatorie, indiferent dacă produsului vegetal a fost sau nu stabilizat. Uscarea se face la o temperatură mai scăzută ca la stabilizare, chiar la temperatura ambiantă, cu expunere în aer liber, la soare sau la umbră, în spații închise, sau cu aer cald. În mod normal, temperatura de uscare se alege astfel

încât uscarea să dureze câteva ore; inițial la 70 - 80^{0}C când se pierde cea mai mare parte din umiditate, apoi temperatura scade între 30 - 60^{0}C.

Se recomandă etuve cu rafturi, cu pereți dubli prin care circulă aer cald, cu refrigerente pentru condensare şi pompă de aspirare a umidității.

2. Umiditatea, respectiv procentul de umiditate al produsului vegetal este influențată de metoda de uscare şi condițiile de păstrare.

De reținut, faptul că uscarea nu se realizează până la deshidratare completă, ci până la un anumit grad de umiditate, indicat pentru fiecare produs vegetal; poate varia în jur de 13 - 15%, cu câteva excepții:

- frunzele de digitală cu umiditate sub 5%;
- rădăcina de Ipeca are o umiditate reziduală de 8%;
- rădăcina de nalbă, licviriție şi frunzele de mentă 14%;
- frunzele de ienupăr 20%.

După uscare, produsele vegetale se condiționează în lăzi de lemn, cutii de tablă sau carton, saci de hârtie, material textil sau material impermeabil, din polietilenă, bine închise.

Depozitele de plante medicinale au instalații de aer condiționat, asigurând păstrarea în condiții de temperatură şi umiditate corespunzătoare. Se va lua în considerare umiditatea relativă a mediului ambiant, deoarece dacă este absorbită de produsul vegetal produce descompunerea prin hidroliză a principiilor active, sunt favorizate procesele enzimatice, descompunerea glicozidelor, saponinelor, şi a unor alcaloizi; se pot degrada vitaminele; substanțele volatile se oxidează, polimerizează sau se volatilizează; pot fi favorite şi alterările provocate de microorganisme.

Umiditatea influențează randamentul de extracție în special când solventul este un amestec alcool – apa. Dacă produsul vegetal are o umiditate crescută poate dilua alcoolul, micşorându-i capacitatea de dizolvare. În această situație, pentru a evita micşorarea cantității principiilor active extrase se recomandă să se determine umiditatea şi să se calculeze concentrația utilă a solventului în aşa fel încât gradele alcoolice plus umiditatea plantei să ducă la o concentrație în alcool eficientă. Este important şi reversul situației când produsul vegetal este prea uscat, se poate sfărâma, iar la umectare, cantitatea de solvent pentru îmbibare va fi insuficientă, deci nici randamentul extracție nu va fi optim.

3. Gradul de mărunțire al produsului vegetal. Se consideră faptul că un grad de mărunțire avansat determină o suprafața de contact mare între produsul vegetal şi solvent deci un randament de extracție este mai mare, în special la extracția cu apă şi în funcție de structura şi compoziția produsului vegetal.

Dar unii autori consideră că mărunțirea avansată nu mai asigură o extracție selectivă. Mărunțirea avansată distruge un număr mare de celule, având loc o dizolvare directă şi nu un proces de extracție; în solvent trece o mare parte din substanțele balast: amidon, pectine, mucilagii care măresc vâscozitatea soluției, sedimentează în timp, antrenând şi principiile active; îndepărtarea acestora se

realizează şi conținutul în principii active scade pentru că se diminuează procesul de difuziune prin osmoză.

La un grad mic de mărunțire, procesul de difuziune(osmoza) are loc foarte lent ceea ce va determina degradarea principiilor active.

În funcție de natura produsului vegetal, natura solventului şi metoda de lucru, trebuie ales gradul de mărunțire corespunzător, indicat de F.R. X.

Produsele vegetale sunt păstrate „in toto", mărunțirea făcându-se înainte de extracție.

Particulele de material vegetal supuse extracției trebuie să aibă acelaşi grad de mărunțire. La soluțiile extractive apoase, gradul de mărunțire este indicat de mărimea ochiurilor sitei prin care produsul vegetal este trecut. La extracția cu alcool, gradul de mărunțire este mai mare.

Mărunțirea în farmacie se face: manual, cu dispozitive de tăiere, cu aparate de pulverizare, mori manuale sau mori electrice.

În industrie, se folosesc mori coloidale, iar după mărunțire produsul se cerne prin sita corespunzătoare.

4. Umectarea produsului vegetal este operație efectuată înainte de extracția propriu-zisă. Se realizează cu scopul de a favoriza dizolvarea şi difuziunea principiului activ în timpul extracției propriu-zise.

Umectarea cu o cantitate redusă de solvent(acelaşi solvent folosit la extracția propriu-zisă) permite produsului vegetal să se îmbibe, solventului să pătrundă prin pereții celulari, fiind absorbit de substanțele celulozice: pectine şi albumine, şi transformând conținutul celular din stare de gel în stare de sol.

Cantitatea de lichid extractiv pentru umectare şi timpul de umectare variază în funcție de metoda de extracție. Astfel, pentru dizolvarea extractivă prin infuzare sau decocție produsul vegetal mărunțit se umectează cu 3 părți apă pentru o parte produs vegetal (excepție, produsele vegetale ce conțin uleiuri volatile când se foloseşte 0,5 ml alcool diluat pentru 1 parte produs vegetal iar frunzele de digitală care nu se umectează). Timpul de umectare este de 5 minute.

La preparatele farmaceutice industriale - tincturi şi extracte - obținute prin percolare se indică o prealabilă umectare cu 0,5 părți solvent pentru o parte produs vegetal. Umectarea durează 3 ore.

11.2. Solventul şi factorii dependenți de solvent care influențează randamentul de extracție

Principalii solvenți utilizați sunt apa şi alcoolul etilic de diferite concentrații; uneori se pot folosi şi amestecuri de solvenți, de exemplu: alcool + eter sau numai eter etilic ca atare.

Alegerea solventului depinde de natura produsului vegetal, de compoziția acestuia, de principiile active conținute şi substanțele balast ce nu trebuiesc antrenate în preparat şi ținând cont de metoda de extracție folosită.

Factorii dependenți de solvent ce influențează procesul de extracție sunt: natura solventului; raportul dintre produsului vegetal şi solvent; pH-ul solventului de extracție.

1. Natura solventului influențează extracția prin capacitatea sa de dizolvare selectivă a principiilor active.

Extracția este influențată de condițiile de calitate ale solventului, respectiv:

- sa asigure o dizolvare selectivă;
- să aibă capacitate de îmbibare a produsului vegetal pentru a favoriza ulterior difuziunea - osmoza;
- să fie pur, stabil, neutru şi uşor de îndepărtat prin evaporare

(atunci când se urmăreşte acest lucru);

- să poată fi recuperabil având un punct de fierbere cât mai scăzut

şi căldură de evaporare cât mai mică pentru a consuma o cantitate mică de căldură la recuperare, netoxic, neinflamabil, economic.

Apa este folosită pentru extragerea principiilor active din produse vegetale prin macerare, infuzare sau decocție. Se foloseşte numai apa distilată, iar în industrie se poate folosi şi cea demineralizată. Nu se foloseşte apa potabilă deoarece poate împiedica extracția prin compoziția sa. De asemenea apa nu-i recomandată la extragerea prin percolare pentru că produsele vegetale se îmbibă cu apă, se umflă şi împiedică circulația solventului prin masa de produs supus extracției.

Ca solvent de extracție apa prezintă o serie de avantaje şi anume: se poate asocia cu acizi sau baze, cu substanțe sau solvenți ce măresc capacitatea de extracție(substanțe tensioactive, alcool, glicerină).

Are o bună capacitate de dizolvare, dispersând molecular o serie de substanțe din produsele vegetale: acizi, alcooli, esteri, aldehide, amine, glicozide şi săruri de alcaloizi; poate realiza o dispersare coloidală a gumelor, compuşilor macromoleculari cu obținerea de mucilagii, albumine, taninuri.

Apa dă randamente superioare extracției, dar soluțiile extractive sunt puțin stabile, fiind necesară adăugarea de conservanți pentru a prelungi stabilitatea preparatelor de la 1-2 zile până la 1-2 săptămâni.

Extracția cu apă se practică în farmacie, la receptură.

Alcoolul etilic este un solvent hidrofil, cu capacitate mare de extracție, folosit în industrie. Se utilizează în diferite concentrații alcoolice 20^c- 96^c , cel mai frecvent 70^c - alcoolul diluat.

Concentrația alcoolică se alege în funcție de solubilitatea substanțelor active din produsul vegetal. Alcoolul absolut dizolvă mai bine o serie de substanțe hidrofobe; alcoolul diluat sau de 90^c dizolvă glicozide, săruri de alcaloizi, uleiuri vola-ti1e, taninuri şi substanțe amare.

Cu cât concentrația alcoolului scade, cantitatea de substanțe extrase este mai mare, dar extracția este mai puțin selectivă.

Alcoolul este folosit pentru prepararea de tincturi şi extracte.

Preparatele sunt mai stabile decât cele apoase(de la 1 la 2 sau chiar 3 ani), dacă sunt păstrate în condiții corespunzătoare.

Eterul etilic este folosit mai rar, numai în industrie. De exemplu, se foloseşte la obținerea extractului uscat de secară cornută, preparat prin percolare, după degresarea pulberii cu eter de petrol.

F.R. IX. prevede Tinctura de Valeriană eterată preparată prin macerare.

2. Raportul drog/solvent (produsul vegetal/solvent) urmăreşte realizarea unei extracții selective optime.

Randamentul extracției depinde de suprafața de contact produs vegetal - solvent, de timpul de contact şi diferența de concentrație dintre conținutul celular şi soluția extractivă.

Fenomenul de difuziune - osmoză are loc cât concentrația principiilor active extrase de solvent este mai scăzută decât concentrația lor în celula plantei.

F.R. X prevede diferite proporții în funcție de natura produsului vegetal, natura solventului şi de metoda de extracție aleasă.

Astfel, pentru obținerea soluțiilor extractive apoase se recomandă 6 g produs vegetal la o sută grame de soluție extractivă cu câteva excepții:

- rădăcina de Primula, rădăcina de Valeriana şi florile de muşețel cu 3g%;
- frunzele de Digitală 0,50g%;
- rădăcina de Ipeca 0,25g%;

La preparatele industriale, acest raport diferă: pentru tincturi este de 1:5 (20g%) pentru produsele vegetale obişnuite şi de 1:10 (10g%) pentru produsele vegetale care conțin principii puternic active. Acest raport trebuie calculat şi în funcție de numărul de extracții ce trebuie efectuate, la extracții repetate – repercolare, evacolare, diacolare – randamentul extracției fiind mult mai mare.

Folosirea unei proporții mai mari de solvent față de produsul vegetal nu se recomandă; în general soluțiile obținute sunt mai diluate, concentrarea lor necesitând un consum mai mare de energie şi se pot degrada mai uşor.

3. pH-ul mediului de extracție – este un factor important la extracția produselor vegetale ce conțin principii active mai solubile la anumite valori de pH.

La soluțiile extractive apoase adăugarea de acizi favorizează extracția alcaloizilor sub formă de săruri solubile; asocierea de substanțe alcaline este indicată pentru produsele vegetale ce conțin saponine acide greu solubile.

Şi la prepararea tincturilor şi extractelor sunt folosiți modificatori de pH. Astfel F.R.X. recomandă extracția în mediu acid pentru: Tinctura Aconiti, Beladonna, Opiu şi extractul uscat de Beladona.

11.3. Factorii dependenți de condițiile de lucru care influențează randamentul de extracție

În aceasta categorie sunt grupați factorii ce depind de tehnologia de extracție aplicată. Astfel, se va ține cont de metodele de agitare folosite; de durata de extracție; temperatura la care se realizează extracția; modul de separare al soluției extractive.

În stare de repaus difuziunea prin membrana celulară încetează la un moment dat, prin stabilirea unui echilibru între concentrația soluției din celulele plantei şi cea din lichidul extractiv ce înconjoară aceste celule. În acest fel, se impune agitarea prin care se diluează soluția din apropierea celulei vegetale şi egalizarea concentrației soluției extractive în tot lichidul extractiv. La extracția prin macerare cu alcool, prin agitarea mecanică a amestecului (turboextracție şi vibroextracție), viteza de extracție creşte foarte mult, micşorând timpul de extracție. La extracția cu apă agităm de 5 - 6 ori timp de 30 minute. La macerare pentru obținerea tincturilor agităm de 3 - 4 ori pe zi, timp de 10 zile.

Durata de extracție - pentru metodele care folosesc ca lichid de extracție apa este cât mai scurtă pentru a evita riscul contaminării cu microorganisme; 30 minute la macerare, la infuzare şi decocție. În cazul infuzării şi decocției se mai adaugă şi 5 minute pentru umectare, deci timpul total este de 35 minute.

La preparatele industriale: timpul este mai mare, astfel la macerare este de 10 zile, iar la percolare 3 - 6 zile.

Dacă timpul de extracție este aproximativ apropiat pentru metodele de extracție ce folosesc acelaşi solvent, temperatura de extracție diferă, astfel:

- macerarea are loc la temperatura camerei, aplicându-se produselor ce conțin substanțe termolabile şi se dizolvă uşor în apă la rece, în special produselor vegetale cu mucilagii; se face o dizolvare extractivă selectivă evitându-se extragerea substanțelor balast, mai solubile la cald şi care la răcire ar duce la gelificarea soluției (rădăcina de alteea).

- infuzarea se realizează la cald, temperatura variază de la 90^0C în momentul aducerii apei peste produsul vegetal, şi scade în 30 minute până aproape de temperatura camerei.

Temperatura finală este influențată de cantitatea de soluție extractivă, materialul din care este vasul şi capacitatea lui şi temperatura mediului ambiant. Infuzarea se aplică produselor vegetale friabile şi celor care conțin principii active relativ termostabile, fiind o metodă de extracție realizată prin încălzirea moderată a amestecului de extracție.

Decocția se aplică produselor vegetale cu structură dură, mai greu de epuizat: rădăcini, rizomi, scoarțe, semințe şi frunze coriace dar care conțin principii active ce nu se degradează, prin căldură(termostabile). Temperatura de extracție este de 90 - 95^0C pe toată durata de extracție(30 minute).

Temperatura de extracție variază şi dependent de materialul din care este confecționat recipientul, cantitatea de soluție preparată(într-un vas corespunzător), intensitatea sursei de căldură şi de volumul ocupat de produsul vegetal; de momentul şi modul separării extractivului de reziduu.

La soluțiile extractive apoase separarea se face prin decantarea lichidului extractiv şi filtrarea prin material textil(vată), după care soluția extractivă se completează la greutate prin spălarea reziduului(la produsele vegetale cu țesuturi tari: rădăcini, rizomi, scoarțe fără stoarcere); sau prin stoarcerea şi spălarea reziduului la produse vegetale friabile: frunze, flori, ierburi care se îmbibă cu o cantitate mare de soluție extractivă. Claritatea soluțiilor extractive depinde şi de natura produsului vegetale, astfel rădăcina de alteea care conține o cantitate mare de amidon, determină tulburarea soluției.

Soluțiile extractive apoase sunt opalescente, o parte din substanțele extrase fiind dispersate coloidal, ceea ce va determina filtrarea prin vată, sau prin tifon. Nu trebuie folosită hârtia de filtru, ce poate absoarbe substanțele dispersate coloidal, micşorând conținutul lor.

Separarea se realizează diferit: la macerate la temperatura camerei, la infuzii soluția extractivă trebuie să fie uşor călduță, la decocturi soluția este fierbinte(pentru că principiile active sunt mai solubile la cald, la rece o parte rămâne în reziduu, excepție la decoctul de coajă de condurangă, întrucât condurangina mai solubilă la rece).

La soluțiile alcoolice preparate prin macerare, separarea soluțiilor extractive se face prin presare, apoi extractivul, dacă are un conținut determinat în principii active se completează cu solvent prin spălarea reziduului, până la concentrația precizată în monografia din farmacopee. Soluția este apoi lăsată timp de 6 zile la t = 5 - 10^0C, apoi se filtrează.

La percolare nu mai este necesară separarea extractivului de reziduu, pentru că prin percolare se obține o soluție limpede, percolatul se păstrează 6 zile la 5 - 10^0C, după care se filtrează.

Principalele metode de extracție variază în funcție de solvent. La extracția cu apă se foloseste macerarea(la rece), infuzarea şi decocția(la cald). Pentru extractia cu alcool se aplica metodele de extractie la rece: macerarea şi percolarea. în cazul digestiei(extracție cu ulei, solvent lipofil) se aplica tot metoda de extracție la cald.

11.4. Metode de extracție

Metodele de extracție pentru prepararea soluțiilor extractive apoase sunt: macerarea, infuzarea şi decocția. Macerarea este o metodă de extragere la rece, în timp ce infuzarea şi decocția se realizează la cald.

Macerarea reprezintă operația de dizolvare extractivă în care produsul vegetal mărunțit este pus în contact la temperatura camerei cu lichidul extractiv, apa sau

soluția conservantă un timp determinat şi agitând la anumite intervale de timp(5 - 6 ori) timp de 30 minute (la cele apoase).

Cu ajutorul acestei metode de extracție se realizează o extracție menajată, lentă şi incompletă, deoarece contactul solvent/produs vegetal este mic. O mare importanță o are difuziunea solventului prin peretele celular. Pentru a favoriza acest fenomen, se prevede o agitare de 5 - 6 ori, pe toată durata de extracție.

Avantajul acestei metode este o extracție selectivă care se aplică la un număr mare de produse vegetale, în special la cele care conțin mucilagii - rădăcina de alteea, rădăcina de farfara, semințele de in, lichen islamic (caraghen) sau tuber de Salep.

Cu cât timpul de extracție este mai mare cu atât randamentul este mai bun; însă produsul vegetal nefiind în prealabil stabilizat au loc reacții enzimatice ce descompun 2% principiile active; pot fi invadate de microorganisme, producând alterări - fermentații, apariția de mucegaiuri. Astfel, timp limitat de extracție devine limitat, 30 minute, recomandându-se folosirea de vase acoperite.

O variantă a macerării simple este **macerarea circulantă**, asemănătoare dizolvării per descensum.

Produsul vegetal mărunțit, spălat de impuritățile mecanice, în cantitate corespunzătoare se aduce într-un săculeț de tifon la suprafața lichidului şi se suspendă în lichidul de extracție. La zona de contact se formează o soluție extractivă mai concentrată ce ajunge la baza vasului datorită greutății şi o nouă porțiune de solvent îi ia locul. Nu mai este necesară agitarea, deoarece se separă lichidul extractiv de reziduu. Metoda are dezavantajul unui randament mic de extracție.

Pentru majoritatea produselor vegetale ce conțin mucilagii, extracția la cald creşte conținutul în mucilagii, cu excepția mucilagiilor din tuber de Salep; totuşi se recomandă extracția prin macerare, când în produsul vegetal sunt prezente componente - materii balast, ce se extrag în cantitate mai mare şi după răcire măresc vâscozitatea soluției(amidonul).

Mucilagiile fiind uşor solubile şi la rece, extracția se poate face prin macerare.

În ceea ce priveşte stabilitatea maceratelor, acestea pot fi uşor invadate de microorganisme, de aceea F.R. X recomandă pentru o cantitate mai mare de 100 g adăugarea unui amestec nipagin: nipasol (3:1) în concentrație de 0,1% (Soluție conservantă conform F.R. IX). Studiile au demonstrat că este bine prepararea cu soluție conservantă care nu va micşora randamentul de extracție.

Infuzarea, metodă de extracție la cald, este o dizolvare extractivă, în care produsul vegetal mărunțit şi umectat în prealabil, este pus în contact cu apa adusă la fierbere şi menținut în vas acoperit, la temperatura camerei, timp de 30 minute. Menționăm ca soluția extractivă se separă de reziduu, în momentul separării soluția extractivă ajunge la temperatura camerei, deci de la 80 - 90^{0}C în cursul celor 30 minute se ajunge la 40 - 30^{0}C.

Este absolut necesară umectarea cu apă sau cu alcool(la produsele vegetale ce conțin uleiuri volatile) când are loc îmbibarea membranelor celulare care devin mai permeabile, facilitând fenomenul de difuziune - osmoză, la extracția propriu-zisă.

Prin umectare se elimină aerul din țesutul vegetal mărunțit, evitându-se fenomenul de flotare(produsul vegetal prin absorbția de aer este mai uşor, plutind la suprafața lichidului); de asemenea se evită fixarea particulelor de produs pe pereții recipientului la turnarea apei în fierbere (excepție la frunzele de digitală care nu se umectează).

Infuzarea se aplică la extracția principiilor active din produse vegetale cu țesuturi friabile: flori, frunze, ierburi.

Decocția sau extracția propriu-zisă are loc la o temperatură mai ridicată ca la infuzare. Este tot o metodă de dizolvare - extractivă prin care produsul vegetal umectat este pus în contact cu apă adusă la fierbere şi menținut la 90^0C prin aducerea vasului acoperit în baia de apă. Această metodă se aplică la extragerea principiilor active termostabile, din produse vegetale cu structură dură: rădăcini, rizomi, scoarțe, semințe, fructe şi frunze coriace.

Mediul de extracție poate fi apa acidulată cu acid clorhidric, acid citric şi acid tartric, în cantitate egală cu conținutul în alcaloizi, excepție este la coaja de China, la care se foloseşte 1,5 părți acid clorhidric pentru 1 parte alcaloid.

Pentru produsele ce conțin saponine acide, extracția se face prin alcalinizarea apei cu 1 parte $NaHCO_3$ pentru 10 parte produs vegetal.

Soluțiile extractive apoase sunt preparate la receptură şi au o stabilitate redusă. Iată de ce se prepară la nevoie, iar pentru toate F.R. X recomandă adăugarea de nipagin: nipasol (3:1) 0,1g%.

Comparativ cu soluțiile extractive alcoolice(extracte fluide şi tincturi), soluțiile extractive apoase sunt mult mai diluate.

Formularea şi eliberarea lor ca atare, se face foarte rar, ele intrând în compoziția unor formule magistrale, în preparate de uz intern, folosite ca vehicul asociate cu sirop, tincturi şi în preparate de uz extern: clisme, spălături, gargarisme, asociate cu alte componente. Pot fi preparate şi de bolnav, dintr-un produs vegetal sau amestecuri de produse vegetale, numite *specii sau ceaiuri medicinale*, comercializate în plicuri unidoză, fie un ambalaj în care sunt amestecate în anumite proporții şi se indică pe ambalaj modul de preparare, recomandându-se o fierbere mai îndelungată pentru produsele vegetale dure.

Digestia este o extracție la cald, cu un solvent lipofil, respectiv un ulei vegetal. Deci este o dizolvare extractivă prin care un produs vegetal sau animal, mărunțit, umectat este menținut în contact cu un lichid extractiv. Amestecul este încălzit sub punctul de fierbere al solventului, un timp determinat de la 1 oră la câteva ore, uneori chiar zile.

Mărunțirea produsului vegetal trebuie să fie cât mai avansată pentru că solventul lipofil nu are capacitate de a traversa membrana celulară, este deci o metoda de extracție prin dizolvare directă fiind necesară umectarea cu alcool sau

amestec alcool - eter, alcool - amoniac, acesta din urmă facilitând trecerea alcaloizilor din produsul vegetal din sărurile sub care se găsesc în plantă, în alcaloizi bază, care în timpul digerării trec în ulei. Extracția are loc la temperatura de 60-70^{0}C, timp de 2-6 ore. Amestecul se agită în timpul digestiei.

Digestia se foloseşte pentru extragerea principiilor active din frunzele Hiosciam, iarba de sunătoare, uneori din florile de mușețel, muguri de plop.

Se obțin lichide limpezi, colorate în funcție de componente, cu miros caracteristic, se alterează uşor datorită râncezirii uleiului. Se prepară mai rar.

11.5. Metode de extracție aplicate la obținerea preparatelor extractive alcoolice

Principalele operații pentru formele farmaceutice alcoolice, hidroalcoolice, eteroalcoolice, eterice, respectiv tincturi şi extracte: macerarea şi percolarea.

Macerarea este aplicată şi ca operație intermediară la prepararea soluțiilor extractive prin alte procedee – percolarea.

Timpul de extracție cu alcool, alcool şi apă este de 10 zile, agitând de 3-4 ori pe zi.

Este un procedeu de extracție static, realizându-se un contact unic solvent/ produs vegetal.

După o perioadă de extracție mai activă datorită pătrunderii solventului prin pereți şi difuziunii soluției mai concentrate în exterior, se stabileşte un echilibru între cele două concentrații, din interiorul şi exteriorul produsului vegetal şi dizolvarea extractivă stagnează.

Pentru a mări randamentul de extracție s-au făcut modificări ale macerării simple, în care produsul vegetal este în contact cu întreaga cantitate de solvent.

Procedeul de macerare repetată este cea mai simplă fiind macerarea dublă. Solventul este împărțit în 2 sau mai multe porțiuni.

Produsul vegetal se tratează cu prima porțiune, după un timp de contact se separă soluția extractivă şi reziduul este tratat cu cealaltă porțiune de solvent.

În final, se reunesc soluțiile extractive, se mențin un timp în repaus la temperatura 5-10^{0}C, apoi se filtrează.

Cele două porțiuni pot fi egale, sau una 2/3 şi alta 1/3, 3/4 şi 1/4, sau 4 /5 şi 1/5.

La macerarea repetată, solventul se împarte în mai multe porțiuni (5-6) egale între ele. Se procedează la fel, se reunesc, se lasă în repaus apoi se filtrează. Se realizează un contact multiplu.

Acestea sunt procedee statice, agitând doar din timp în timp amestecul. Pentru un randament mai bun, extracția este accelerată prin agitare continuă utilizand diferite tehnici de agitare; cu ajiutorul unui omogenizator tip mixer (turboextracție) sau agitarea cu vibrații electromagnetice (vibroextracție).

Turboextracție - agitarea în aparate de tip mixer, ce lucrează cu viteze mari de 10.000 rotații pe minut.

Deşi se lucrează la temperatura normală, amestecul se încălzeşte ca urmare a acțiunii mecanice de agitare, sau datorită transmiterii căldurii de la motorul care acționează dispozitivul de agitare, se recomandă utilizarea de turboextractoare cu pereți dubli, prin care circulă un lichid de răcire.

În lipsa pereților dublii se recomandă oprirea extracției pentru răcirea amestecului.

Dispozitivele de amestecare cu tijă elimină încălzirea. Durata de amestecare depinde de structura produsului vegetal şi este de obicei de 5-10 minute.

Vibroextracția realizează agitarea cu vibrații electromagnetice de frecvență mare şi amplitudine mică. Se obțin randamente similare sau superioare celor de la turboextracție, nu se produce căldură, durează l0 - 15 minute. Vasul de extracție este constituit dintr-un recipient din inox, închis cu capac în care este adus produsul vegetal împreună cu solventul; la partea superioară a aparatului se află un dispozitiv ce produce vibrații electromagnetice şi la care se montează un ax prevăzut la partea inferioară cu un disc sau con din inox, prevăzut cu perforații.

În timpul funcționării se produce turbulență agitând amestecul şi produsul vegetal parțial sfărâmat. Extracția este accelerată prin agitare datorită vibrațiilor. Apare un fenomen de cavitație explicat prin formarea unor goluri din interiorul lichidului aflat în mişcare. Acestea se umplu cu vapori când presiunea lichidului este inferioară presiunii de vapori.

Aparatul Ultra-turax este un dispozitiv ce realizează aspirarea amestecului produsul vegetal - solvent, într-o cameră de turbulență.

Percolarea – este un procedeu de extracție aplicat mai ales în industrie. Se utilizează recipiente cilindrice sau conice care au un dispozitiv de eliminare a lichidului extractiv şi de reglare a debitului, numite percolatoare.

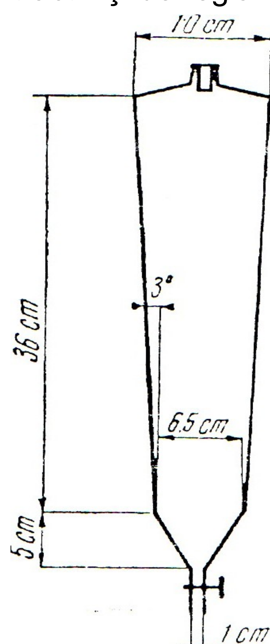


Fig.nr.9. Percolator folosit în laborator

Denumirea de percolator provine de la cuvintele din limba latină: *per* – prin şi *colare* – a curge picătură cu picătură. Lichidul care se obține prin această metodă poartă numele de percolat.

Această metodă prezintă următoarele avantaje:
- necesită cantități minime de solvent pentru epuizarea produsului vegetal;
- reduce la minim pierderile de lichid extractiv;
- se ajunge la o epuizare completă a produsului vegetal.

Fazele procesului de percolare sunt:
- livrarea materiilor prime;
- cântărirea produsului vegetal şi a solventului;
- mărunțirea şi umectarea produsului vegetal;
- introducerea amestecului umectat de drog vegetal în percolator;
- adăugarea solventului;
- macerarea produsului vegetal cu solvent;
- percolarea propriu-zisă;
- colectarea de diferite fracțiuni de lichid extractiv;
- amestecarea percolatelor;
- depozitarea 2 până la 6 zile a soluției extractive, urmată de decantare şi filtrare;
- condiționare, ambalare, depozitare.

Este recomandat să se efectueze controlul calității soluțiilor pe tot parcursul procedeului de fabricare, precum şi pentru produsul finit.

Pentru a creşterea randamentul de extracție prin percolare la ora actuală, în industrie, se folosesc variante îmbunătățite ale acestei metode de extracție: repercolarea, diacolarea, evacolarea şi mulcolarea.

Repercolarea sau percolarea fracționată este procesul de extracție care utilizează o cantitate limitată de solvent şi se aplică la obținerea extractelor fluide care conțin uleiuri sau substanțe volatile, deci componente termolabile.

Avantajul acestei metode constă în eliminarea fazei de concentrare a unei părți a soluției extractive, față de percolarea obişnuită unde ultima porțiune de soluție extractivă se supune concentrării.

În principiu, se porneşte de la o cantitate de 1.000,00g produs vegetal repartizată în 3 percolatoare: în primul percolator se aduc 500,00g de produs vegetal; în al doilea percolator 300,00g; iar în al treilea percolator 200,00g produs vegetal.

Percolatoarele sunt legate în serie între ele.

În primul percolator se aduce solventul şi se culege o primă porțiune mai concentrată de 200,00g soluție extractivă. Se continuă percolarea adunându-se încă 3 porțiuni a 300,00g soluție extractivă, din ce în ce mai diluate, cu care se face percolarea produsului vegetal din al II-lea percolator. Se culege o primă fracțiune de

300,00g soluție extractivă mai concentrată, apoi 3 porțiuni a 200,00g mai diluate cu care se percolează produsul vegetal din al III-lea percolator.

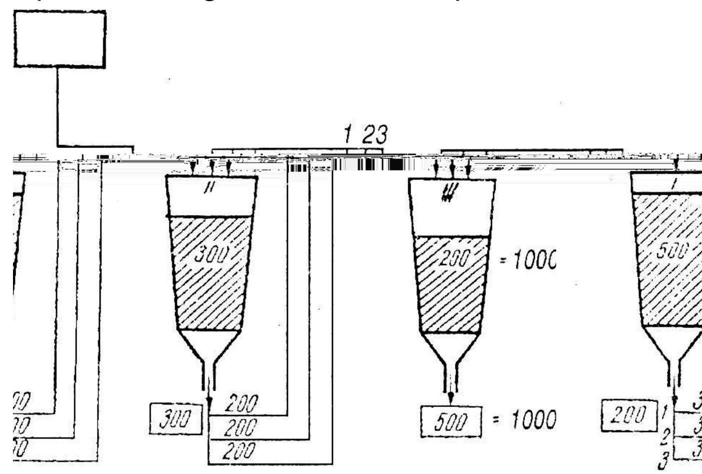


Fig.nr.10. Schema repercolării

Din al III-lea percolator se culeg 500,00g soluție extractivă. Se reunesc cele 3 porțiuni, obținându-se în total 1000,00g soluție extractivă.

Se cunosc diferite variante ale repercolării, deosebindu-se între ele fie prin cantitățile de percolat obținute, fie prin numărul de percolatoare folosite. Se pot folosi între 3-12 percolatoare, instalate în serie.

În fiecare percolator produsul vegetal împreună cu solventul se aduc prin partea superioară.

Pe măsură ce extracția înaintează produsul vegetal îşi diminuează conținutul în principii active. Când produsul vegetal este complet epuizat, este mai întâi presat, apoi îndepărtat, percolatorul încărcându-se cu o nouă porțiune de produs vegetal şi aşezat la sfârşitul seriei, al II-lea percolator devenind primul. Solventul pur va extrage principiile active din produsul vegetal din al II-lea percolator, devenit primul şi apoi din celelalte percolatoare.

Astfel, are loc repercolareaa în curent continuu şi contact multiplu.

Extragerea nu are loc nelimitat, când soluția extractivă ajunge la o concentrație maximă în principii active(condiționată de puterea de dizolvare a solventului) este scoasă din circuit şi se înlocuieşte cu o cantitate nouă de solvent.

Când tot produsul vegetal destinat pentru extracție a fost epuizat se întrerupe ciclul de fabricație, se separă toate fracțiunile, apoi se reunesc. Excesul de solvent reținut de produsul vegetal se separă şi se poate distila pentru a-l recupera.

Mai rămâne un reziduu care se amestecă cu porțiunile culese şi tot amestecul se concentrează la 50^0C sub vid până se obține o cantitate de soluție extractivă egală cu produsul vegetal luat în lucru.

Repercolarea se poate face şi la cald, cu solventul încălzit, în dispozitive amplasate la fiecare extractor.

Este o metodă cu randament bun, dar este complicată şi laborioasă.

Diacolarea este realizată sub acțiunea presiunii.

Produsul vegetal este introdus într-un percolator alcătuit din tuburi cilindrice, cu diametrul mic, sub formă de coloane foarte înalte subțiri, plasate în serie; peste produsul vegetal solventul este adus de jos în sus, sub presiune.

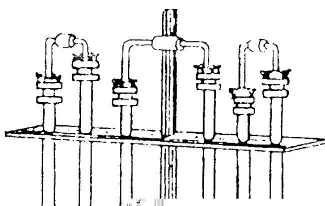


Fig.nr.11. Schema unui sistem de diacolare

Circulația lichidului extractiv datorită înălțimii mari a coloanei şi diametrul mic, se face lent; extracția este optimă cu randament mare; cantitatea de soluție extractivă este egală cu produsul vegetal supus extracției. Metoda este eficient de bună, dar necesită condiții tehnice deosebite.

Evacolarea la fel ca şi mulcolarea se realizează în vid. La evacolare se foloseşte un singur percolator, în care produsul vegetal şi solventul sunt introduse prin partea superioară, iar lichidul extractiv este aspirat de sus în jos la partea inferioară, cu pompa de vid.

Coloana are un diametru mai mare.

Mulcolarea este de fapt o variantă a evacolării, folosind o baterie de evacolatoare, plasate în serie, solventul circulând deodată prin toate coloanele, de sus în jos, fiind aspirat.

Extracția în contracurent este folosită în industrie, cu randamente bune; prin acest procedeu are loc deplasarea solventului cât şi a produsului vegetal în sens invers.

Sunt 2 tipuri de instalații:

1. utilaje folosind sistemul tip baterie(asemănător repercolării);
2. utilaje folosind sistemul cu spirală.

În primul caz extractoarele plasate în serie, sunt alimentate cu produsul vegetal pe la partea superioară şi cu solventul pe la partea inferioară, solventul fiind adus sub presiune.

Lichidul extractiv este colectat la partea superioară printr-un orificiu de evacuare, din apropierea gurii de alimentare. Lichidul extractiv este condus în al II-lea percolator, iar extracția continuă. Când produsul vegetal din primul percolator este epuizat, percolatorul este golit şi se încarcă cu o nouă porțiune de produsul vegetal, instalându-l la sfârşitul seriei.

Circulația solventului şi a produsului vegetal se face de sus în jos şi de jos în sus, solventul pur, venind în contact cu produsul vegetal cel mai epuizat. Procesul este continuat până la obținerea întregii cantități de soluție extractivă. În aceste caz se stabileşte cantitatea de solvent încă de la început.

Umplerea şi golirea percolatorului necesită o manoperă complicată, fiind înlocuit cu un procedeu, de extracție care funcționează continuu, folosind sistemul cu spirală.

Acesta din urmă este format dintr-un cilindru închis, aşezat orizontal prevăzut la un capăt cu dispozitiv de alimentare, pentru produsul vegetal şi în cealaltă parte cu dispozitive de introducere a solventului, cu o gură de evacuare a soluției extractive şi evacuarea rezidiului.

Produsul vegetal este deplasat cu un dispozitiv spiralat, tip melc, în sens invers, cu dispozitivul de introducere a solventului. Produsul vegetal vine în contact cu solventul.

Solventul circulă de la stânga la dreapta, produsul vegetal amestecându-se cu solventul, reziduul se stoarce şi soluția extractivă este culeasă în partea dreaptă jos. Se foloseşte o manta ce va permite extracția la cald.

Extracția are loc continuu, datorită spiralei care se roteşte, omogenizează, stoarce şi colectează soluția extractivă.

11.6. Forme farmaceutice, obținute prin extracție pe cale industrială

11.6.1. Tincturile

Tincturile, conform F.R. X, sunt preparate farmaceutice lichide sub formă de soluții alcoolice, hidroalcoolice sau heteroalcoolice, obținute prin extracția produselor vegetale.

La obținerea lor se folosesc produse vegetale uscate deosebindu-se de alcoolaturi la prepararea carora se folosesc produse vegetale prospete.

Nu trebuiesc considerate tincturi soluțiile alcoolice colorate, obținute prin dizolvarea unor substanțe chimice în alcool(exemplu, soluția alcoolică iod iodurat cunoscuta sub denumirea de Tinctura de iod).

Putem spune că tincturile sunt preparate lichide, obținute prin extracție cu alcool de diferite concentratii din diferite produse vegetale sau animale.

Tincturile pot fi: simple sau complexe.

La prepararea tincturilor simple se foloseşte un singur produs vegetal iar pentru cele complexe se folosesc doua sau mai multe părți din plantă sau mai multe plante.

Formularea şi prepararea tincturilor se face ținând seama de toți factorii ce influențează procesul de extracție.

Metodele de preparare ale tincturilor sunt macerarea, macerarea repetată sau percolarea. Cel mai folosit solvent pentru extracție conform F.R. X este alcoolul diluat, în unele cazuri acidulat. Se pot utiliza şi alte concentrații ale alcoolului sau în amestec de solvenți.

Unul din factorii care poate influența procesul de extracție este raportul produs vegetal/solvent. Conform F.R. X acest raport diferă în funcție de conținutul în principii active. Astfel, în cazul celor preparate din produse vegetale ce conțin substanțe puternic active raportul este de 1:10 (10%) m/m iar pentru celelalte produse vegetale acest raport este de 1:5 (20%)m/m.

Menționăm că toate produsele vegetale trebuie să corespundă condițiilor de calitate prevăzute în F.R. X, respectiv conținutul în substanță activă, umiditatea reziduală, în unele cazuri produsele vegetale după mărunțire trebuiesc degresate. Se recomandă şi determinarea cu exactitate a conținutului în umiditate. În cazul în care umiditatea produsului vegetal depăşeşte limita admisă de farmacopee se va lua o cantitate de produs vegetal în plus, pentru a compensa excesul de umiditate, utilizând totodată un alcool mai concentrat, ca în final să realizăm o concentrație optimă alcoolică, cu capacitate bună de extracție.

Gradul de mărunțire al produsului vegetal, de obicei, este mai avansat ca la soluțiile extractive apoase, folosindu-se sitele III, IV şi V. Acest factor depinde de natura principiilor active de extras şi de textura produsului vegetal supus extracției.

Extracția cu amestec hidro-alcoolic se realizează atât prin dizolvare directă, din celulele sfărâmate(prima fază a extracției) cât şi prin extracția propriu-zisă când are loc fenomenul de difuziune-osmoză, prin peretele celular intact.

La folosirea alcoolului concentrat extracția are loc prin dizolvare directă; cu cât proporția de apă este mai mare, cu atât îmbibarea este mai bună şi va avea loc dizolvarea extractivă.

Umectarea produsului vegetal factor ce condiționează randamentul extracției este indicată în special la extracția prin percolare.

Ca solvent se poate folosi alcool de diverse concentrații, concentrația alcoolică variind în funcție de solubilitatea principiilor active ce se extrag.

Este un solvent selectiv, prin amestecare cu apă are proprietăți de dizolvare mai mari.

F.R. X recomandă utilizarea alcoolului de 70^{c}. Cu cât concentrația alcoolică este mai mare, reziduul după extracție este mai mic.

Prin acidularea alcoolului se măreşte randamentul de extracție din produsul vegetal cu alcaloizi. Se foloseşte pentru acidulare atât acizi anorganici(HCl sau H_3PO_4) cât şi acizi organici(acidul formic).

Uneori alcoolul se amestecă cu eter pentru a mări capacitatea de extracție, de exemplu în cazul Tincturii valeriana eterata.

În F.R. X sunt înscrise 11 monografii de tincturi.

După metoda de obținere folosită pot fi grupate în 4 categorii:

A. Tincturi obținute prin macerare;

B. Tincturi obținute prin percolare;

C. Tincturi obținute prin amestecare;

D. Tincturi obținute prin dizolvare.

A. Tincturi obținute prin macerare

Tinctura de coji de portocale este obținută din coji de portocale, mărunțite la sita III, cu alcool diluat l:5(20%), deci din l g produs vegetal se obțin 5 g tinctură.

Este folosită ca şi aromatizant la prepararea siropului de portocale sau alte preparate de uz intern.

B. Tincturi obținute prin percolare

Tinctura Aconiti

Tinctura Belladonnae

Sunt tincturi ce conțin principii puternic active(alcaloizi), deci raportul drog - solvent este de 1:10; având un conținut bine determinat în alcaloizi, menționat în monografie, iar ca solvent se foloseşte alcoolul diluat acidulat. Se păstrează la Separanda, având doze maxime terapeutice.

Tinctura Eucalipti – se obține din frunze de Eucalipt; raportul produs vegetal/solvent este de 1:5(20%); folosind ca solvent alcoolul diluat. Are acțiune antiseptică.

Tinctura Gențiana – obținută din rădăcină; raportul produs vegetal/solvent este 1:5(20%), solventul de extracție este alcoolul diluat. Este utilizată ca tonic amar.

Tinctura Ratania - obținută din rădrăcina de ratania; raportul drog/solvent este de 1:5(20%), folosind ca solvent alcoolul diluat. Prezintă acțiune astringentă.

Tinctura Valeriana – obținută din rădăcina de odolean; raportul produs vegetal/solvent este de 1:5(20%), folosind ca sovent alcoolul diluat. Prezintă acțiune sedativă.

Tinctura Menthae - se obține din frunze de mentă, rapotul drog/solvent fiind de 5:100g. Ca solvent se foloseşte alcoolul de 90^c. După percolare se adaugă 5% ulei volatil de mentă. Are acțiune stomahică, antispastică şi aromatizant.

D. Tincturi obținute prin amestecare

În această categorie este cuprinsă tinctura Anticholerina(Davilla) care are următoarea compoziție:

- Tinctură Opiu 17%

- Extract fluid de frangula 3,4%
- Ulei volatil de mentă 5%
- Ulei de scorţişoară 1%
- Acid clorhidric diluat 1%
- Alcool q. s. ad. 100 g

La preparare se va respecta o ordine de amestecare a componentelor: se amestecă alcoolul cu HCl, cu uleiurile volatile, apoi se aduce tinctura de opiu şi extractul fluid de frangula. Se lasă în repaus, apoi se filtrează. Se păstrează la Venena. Conţine 17% morfină anhidră.

Se foloseşte ca: antidiareic, antiseptic, analgezic.

E. Tincturi obtinute prin dizolvarea componentelor

Tinctura de Balsam de Tolu se obţine cu alcool concentrat în care se dizolvă balsamul de Tolu aproape complet timp de 10 zile. Este folosită datorită acţiunii componentelor, ca dezinfectant al căilor respiratorii; antiseptic dar şi ca aromatizant la prepararea siropului de Balsam de Tolu.

Balsamul de Tolu folosit la preparare este o oleo-rezină solubilă în alcool. Se lasă în repaus 10 zile timp în care balsamul se dizolvă în alcool; soluţia se filtrează şi se completează cu solvent. Nu se menţine timp de 6 zile la temperatura de 5 - 10^0C. Iată de ce putem considera că această tinctură se obţine prin dizolvare.

Tinctura de opiu şi cea de nucă vomică oficinale în FR IX se obţin prin dizolvare.

Tinctura de opiu este preparată din pulbere do opiu cu alcool diluat acidulat cu acid fosforic. Pulberea de opiu se prepară prin macerare repetată, raportul drog/solvent este de 1:l0(10%).

Aceasta tinctură conţine 1% morfină şi se păstrează la Venena. Are doze maxime terapeutice. Se eliberează pe baza reţetă fără timbru sec, fiind utilizată numai la obţinerea unor preparate magistrale.

Controlul calităţii tincturilor. În controlul de calitate vor fi apreciate caracteristicilor organoleptice ale tincturilor.

1). aspect – sunt lichide limpezi şi colorate. Prin diluare cu apa, unele devin opalescente sau se tulbură;

Culoarea variază:

- verde din frunze, la verde-brun;
- brun - verzui Tinctura Eucalipti;
- galben-brun - Tinctura Aurantii sau Tinctura Aconiti;
- roşu-brun - Tinctura Genţiana;
- brun închis - Tinctura Opii.

Culoarea nu este concludentă pentru că în timp se poate modifica (uneori se închide, alteori se deschide).

Opalescența sau tulburarea apar când la obținerea tincturii s-a folosit un alcool mai concentrat; sau se formează spumă, când componentele au proprietăți tensioactive.

2). Mirosul este caracteristic componentelor şi solventului;

3). Gustul este caracteristic componentelor;

Mirosul imprimat de unele componente aromate ca la tinctura Aurantii, Valeriana şi Menthae, alteori predomină mirosul de alcool.

Gustul este de obicei arzător, puțin amărui, datorită alcaloizilor sau substanțelor amare.

4). determinarea conținutului în fier, metale grele - acestea fiind impurități admise în anumite limite;

5). determinarea conținutului în alcool, apreciind concentrația alcoolică a tincturii;

6). determinarea reziduului prin evaporare - depinde de raportul produs vegetal/solvent şi de solvent;

7). pH-ul tincturilor

F.R. X nu indică pentru tincturi anumite valori de pH, cu excepția tincturii de aconit la care este indicat pH-ul între 2 - 3.

8). Reacțiile de identificare a principiilor active – se foloseşte cromatografia în strat subțire. Pentru unele tincturi se va determina şi dozarea principiilor active, respectiv la cele ce au conținut declarat în principii active.

Conservarea tincturilor. Conform F.R. X, tincturile se păstrează în recipiente de capacitate mică, bine închise, ferite de lumină. Au conservare mai bună ca a soluțiilor extractive apoase, datorită alcoolului din compoziția lor, care nu permite dezvoltarea microorganismelor.

O închidere defectuoasă favorizează evaporarea alcoolului, modificându-se concentrația în principii active şi apariția de sedimente, datorate componentelor mai puțin solubile; sau are loc pătrunderea aerului în interiorul flaconului, cauzând reacții de oxido-reducere ale principiilor active, polimerizări, racemizări, sau are loc oxidarea alcoolului în aldehidă acetică sau acid acetic.

Lumina este un factor ce grăbeşte procesele oxidative, scade conținutul în principii active, modificând culoarea, intensificându-se sau diminuându-se; astfel cele cu clorofilă se închid la culoare şi se păstrează în sticle brune sau ferite de lumină.

Căldura, respectiv temperatura ridicată este un alt factor ce influențează stabilitatea tincturilor. Astfel, se recomandă să se păstreze la loc răcoros. F.R. X recomandă pentru cantități mai mari de 250 g păstrarea la temperatura de 8 - 10^0C.

Tincturile nu au o conservare nelimitată, în timp o parte din principiile active se inactivează, scăzând sub 90% conținutul declarat în principii active.

Tincturile cu principii active mai stabile, au perioadă de păstrare de 2 - 3 ani, în timp ce pentru celelalte cu componente mai puțin stabile prezintă o valabilitate de 1 an până la 1½ ani.

F.R. X nu precizează un termen de valabilitate pentru tincturi recomandând ca atunci când prin păstrare se formează un sediment, se poate folosi lichidul decantat, cu condiția ca acesta să corespundă condițiilor din monografia respectivă, deci să aibă conținutul declarat sau 90% din acesta; considerând sedimentul format din substanțe balast.

F.R. IX prevede pentru tincturi 2 ani de la preparare, după care se efectuează controlul de caliate şi dacă sunt corespunzătoare, se mai pot folosi încă un an.

Pentru cele cu termen de valabilitate de un an(de exemplu Tinctura Digitala) la expirare se efectuează controlul de calitate şi dacă sunt corespunzătoare se mai pot folosi încă 6 luni.

11.6.2. Extractele (Extracta)

Sunt preparate farmaceutice rezultate prin concentrarea pana la o anumita concentrație a soluțiilor obținute prin extracția produselor vegetale.

Conform FR X, extractele sunt preparate farmaceutice fluide, moi sau uscate, obținute prin extracția produselor vegetale cu diferiți solvenți, urmată de evaporarea parțială sau totală a solventului şi aducerea masei reziduale sau a pulberii la concentrația sau consistența prevăzută.

Extractele sunt preparate prin concentrarea unei soluții extractive urmărindu-se reducerea volumului inițial pentru asigurarea unei mai bune stabilități a substanțelor active din preparatele respective.

În FR X sunt menționate trei tipuri de extracte:

1. extractele fluide(Extractum fluidum) – care sunt preparate farmaceutice lichide, obținute astfel încât 1 ml de extract corespunde la 1 g produs vegetal;
2. extractele moi(Extractum spissum) – de consistență vâscoasă, pot fi turante şi conțin cel mult 20% umiditate;
3. extractele uscate(Extractum siccum) – ce pot fi pulverizate şi conțin cel mult 5% umiditate.

În FR X sunt înscrise o monografie de extract fluid(Extractum Frangulae fluidum), 2 monografii pentru extractele uscate(Extractum Belladonnae siccum; Extractum Ratanhiae siccum) şi un singur extract moale(Extractum Valerianae spissum).

Calitatea extractelor depinde de natura produsului vegetal, a solventului de extracție, de procedeele de extracție utilizate şi mediul în care s-a realizat cocentrarea.

Prepararea extractelor. Se realizează în funcție de consistența finală a extractului.

Extractele fluide se obțin prin percolare. Se aplică metoda de percolare cunoscută. Astfel, se culege separat o primă fracțiune de 80 părți percolat, fracțiune

care este cea mai concentrată în principii active şi nu va fi supusă încălzirii evitându-se astfel alterările componentelor. Se continuă percolarea până la epuizarea produsului vegetal. În final se reunesc percolatele şi se supun concentrării la presiune redusă dar la o temperatură care să nu depăşească valoarea de 50°C până la îndepărtarea aproape totală a solventului. Reziduul obținut se dizolvă în prima fracțiune de 80 părți extract după care se determină conținutul în principii active şi se aduce extractul la titrul prescris cu solvent.

În cazul în care nu se prevede un conținut în principii active, după dizolvare se completează cu solvent până la 100 părți pentru 100 g produs vegetal luat în lucru.

După obținere, extractele fluide se păstrează la rece(0 - 6°C) cel puțin 6 zile când substanțele balast se depun şi sunt îndepartate prin decantare şi filtrare. Astfel, se vor obține extracte fluide care îşi păstrează claritatea.

Prepararea extractelor moi şi uscate necesită două operații principale: obținerea soluției şi concentrarea acesteia.

Obținerea soluției se efectuează prin metodele clasice de extracție a principiilor active din produse vegetale(macerare, percolare). Ca solvent se poate folosi apa, alcoolul de diferite concentrații, amestecuri heteroalcoolice.

Concentrarea urmăreşte transformarea soluției obținute într-un produs cu o anumită consistență(umiditate redusă) şi un anumit titru în principii active.

Pentru o îndepărtare rapidă şi în totalitate a solventului este necesară intervenția căldurii dar unele principii active pot fi alterate de aceea în prezent se utilizează diferite metode netermice de concentrare a soluțiilor: evaporare în aer liber, evaporare la etuvă şi evaporarea sub presiune redusă.

Evaporarea în aer liber. În cazul în care soluțiile conțin principii active termostabile, temperatura de evaporare poate avea valori de 100°C. Încălzirea se va face în vase cu deschidere largă şi sunt aduse pe baie de apă sau în etuve.

Evaporarea sub presiune redusă. Este procedeul cel mai utilizat deoarece se asigură stabilitate principiilor active. Se lucrează la temperaturi de 40 – 50°C, dependent de natura solventului.

Evaporarea la vid înlătură riscul degradării principiilor active prin oxidare.

Farmacopeea menționează că extractele moi şi uscate se evaporă şi se concentrează sub presiune redusă la o temperatură care să nu depăşească 50°C.

Aducerea la titru. În cazul extractelor uscate care trebuie să conțină o anumită concentrație în substanța activă, se aduc la titru stabilit amestecându-se reziduul obținut după evaporare cu pulberi inerte, solubile, nehigroscopice: lactoza, dextrina, pulberea de liquiritie, etc.

Se determină conținutul în principiile active folosind 5- 10 g extract nediluat, după care se calculează cantitatea necesară de diluant.

Controlul calității extractelor. Conform FR X în controlul calității extractelor se urmăresc caracteristicile organoleptice, consistența şi conținutul în principii active.

Caracteristicile organoleptice reprezintă cele mai bune indicii în recunoaşterea extractelor.

Consisteța variază în funcție de cele trei tipuri de extracte: fluide, moi şi uscate.

Extractele fluide se prezintă sub formă de lichide limpezi, colorate, cu gust şi miros caracteristic produsului vegetal din care sunt obținute. Sunt miscibile cu solventul folosit la preparare dar la diluare cu apa au aspect tulbure. Densitatea este cuprinsă între 1 – 1,25.

Extractele moi se prezintă ca o masă vâscoasă, semisolidă, colorată, omogenă. La întinderea pe o placă de sticlă preparatul nu trebuie să prezinte particule solide în suspensie. Culoarea poate să fie mai puțin intensă dacă sunt concentrate la vid.

Extractele uscate sunt pulberi sau se prezintă sub forma unei mase spongioase care se pulverizează uşor.

Determinarea cantitativă este menționată în farmacopee la fiecare monografie a extractelor cu principii puternic active.

Pentru stabilirea calității extractelor se mai pot efectua o serie de determinări: conținutul în fier, metale grele, reziduul prin evaporare, pierderea prin uscare şi conținutul în alcool.

Conservarea extractelor. Extractele au o stabilitate variabilă, dependentă de solventul folosit la extracție şi de natura principiilor active.

Extractele fluide pot suferi o serie de reacții de degradare enzimatică, pot sedimenta în timpul conservării ceea ce poate determina o reducere a conținutului în principii active. Pentru extractele fluide ce conțin alcaloizi şi glicozide pot suferi reacții de degradare hidrolitică sau oxidativă de aceea farmacopeea recomandă o conservare limitată şi verificarea conținutului după 2 ani.

Extractele moi se alterează uşor putând fixa sau pierde apa din atmosferă, pot fi invadate de microorganisme şi astfel pot să apară o serie de degradări enzimatice în timpul conservării.

Extractele uscate se păstrează corespunzător dacă sunt ferite de umiditatea din atmosferă.

În general, extractele se păstrează în vase de capacitate mică, bine închise, ferite de lumină şi la loc răcoros.

Sunt utilizate pentru obținerea unor preparate de uz extern sau intern intrând în compoziția unor preparate magistrale. Nu se eliberează ca atare.

Capitolul XII

MEDICAMENTE PARENTERALE

12.1. Clasificare

Medicamentele parenterale reprezintă clasa formelor farmaceutice sterile. Se cunosc mai multe tipuri de forme farmaceutice sterile: soluții, suspensii, emulsii, pulberi sau comprimate, destinate a fi administrate prin injectate sau implantate în corpul uman sau animal, printr-un procedeu de lezare a țesuturilor.

Denumirea de *parenteral* provine din limba greacă, fiind formată din două cuvinte: *par* – în afară de şi *enteron* - tubul digestiv sau intestinal.

Chiar şi denumirea indică faptul că medicamentele parenterale sunt preparatele care se administrează în organism, ocolind tubul digestiv.

Administrarea lor presupune lezarea temporară a țesutului prin injectare sau implantare, deci este obligatoriu ca preparatele să nu conțină microorganisme atât în formă vegetativă dar nici sub formă sporulată, deci să fie sterile. De asemenea, ele vor fi condiționate în recipiente care să le garanteze stabilitatea şi sterilitatea.

Se întâlnesc mai multe categorii de medicamente parenterale:

1. Preparate injectabile (Iniecatbilia) (F.R. X)

a). lichide – soluții;
– suspensii;
– emulsii.

b). solide – pulberi;

c). Biopreparate (medicamente biologice) obținute din specii microbiene vii sau omorâte(vaccinuri), toxine microbiene modificate prin diverse procedee(seruri), preparate derivate din sânge, enzime, hormoni obținuți prin recombinare genetică;

d). Radiofarmaceutice – preparate injectabile ce vor conține izotopi radioactivi ai unor elemente, utilizate pentru diagnosticarea şi tratamentul diferitelor forme de neoplasm.

2. Preparate perfuzabile (Infundibilia) – preparate fluide perfuzabile sub formă de soluții apoase sau emulsii U/A.

Spre deosebire de soluțiile injectabile, perfuziile se administrează numai i.v., în cantități mai mari de 200 ml, cu ajutorul unui dispozitiv numit perfuzor. Perfuziile vor îndeplini anumite exigențe în plus față de soluțiile injectabile, respectiv: absența impurităților pirogene şi nu vor conține conservanți antimicrobieni.

3. Implantele sunt preparate solide sub formă de comprimate mici, numite pelete. Au un diametru de 2-3 mm şi se prepară în condiţii aseptice pentru a fi sterile. Ele se introduc în țesuturile organismului, de obicei prin administrare s.c., printr-o incizie. Odată administrate substanțele active se resorb de obicei foarte lent, având o acțiune prelungită. Astfel, medicamentele parenterale se pot clasifica după mai multe criterii:

1. după gradul de dispersie:

- soluții;
- suspensii;
- emulsii;
- pulberi;
- comprimate.

2. după natura vehiculului:

- soluții, suspensii, emulsii unde mediul de dispersie este apa;
- soluții, suspensii uleioase;
- soluții preparate în amestecuri de solvenți miscibili sau nemiscibili cu apa.

3. după cantitatea care se administrează:

- preparate injectabile: în volume 1-20 ml;
- preparate perfuzabile: în volum de cel puțin 100 ml, de regulă 500 - 1000 ml: perfuzii pentru copii (în volum de 20-200 ml), perfuzii concentrate (10 – 100 ml care se diluează de 10 ori cu soluții izotonice).
- preparate pentru irigarea organelor: peste 1 000 ml.

4. după compoziție conțin:

- substanțe medicamentoase;
- electroliți;
- preparate parenterale ce conțin produse biologice (seruri şi vaccinuri).

5. după viteza de eliberare a substanței active:

- cu eliberare convențională – imediată;
- cu acțiune retard – depôt, în cazul suspensiilor uleioase sau suspensiile apoase;
- forme cu eliberare la țintă, ce conțin lipozomi lipozomi;
- forme parenterale cu cedare controlată din grupa sistemelor terapeutice; pompe perfuzoare implantate în organism, cedând controlat substanța medicamentoasă.

6. după acțiunea terapeutică, preparate ce conțin substanțe cu acțiune:

- anestezică;
- hipnotică;
- vasodilatatoare,
- vasoconstrictoare, etc.

12.2. Scurt istoric

Medicamentele parenterale sunt medicamentele care au marcat secolul XX, deşi încercările de administrare a unor medicamente sunt menţionate din secolul XVII de către C.Wren dar care au dus la accidente letale, datorită puţinelor cunoştinţe de fiziologie şi microbiologie.

Acul şi seringa au fost concepute de către Charles Pravaz (chirurg francez) în 1853. În 1856, Alexander Wood, în Scoţia, administrează o soluţie de sulfat de atropină cu acest nou instrument. În a doua jumătate a secolului XIX s-au efectuat cele mai importante studii în acest domeniu. Astfel, L.Pasteur studiază tehnica sterilizării, iar R.Kock este primul care aplică metoda sterilizării cu vapori de apă sub presiune.

C. Chamberland a realizat filtrul de porţelan (care-i poartă şi numele), realizând sterilizarea microbiologică(filtrare bacteriană) şi eliminarea particulelor în suspensie (chiar şi microorganismele).

O descoperire marcantă este reprezentată de punerea în evidenţă a substanţelor pirogene şi metodele de îndepărtare(1923 Florence Siebert).

La ora actuală, după formele farmaceutice solide unidoză(comprimate), medicamentele injectabile sunt cele mai utilizate forme farmaceutice.

Medicamentele injectabile pentru prima dată sunt înscrise în Codexul francez în 1908; la noi ăn ţară apar în Farmacopeea Română ediţia a IVa din 1926, fiind menţionate două monografii, cea a serului fiziologic şi a serului gelatinos.

Odată cu îmbunătăţirea condiţiilor de calitate numărul monografiilor de medicamente parenterale creşte de la o ediţie la alta a farmacopeiei, astfel încât începând cu FR IX apare pentru prima dată monografie separată pentru perfuzii, *Infundibilia* şi sunt menţionate mai multe monografii de soluţii injectabile şi perfuzabile. Acestea se menţin şi în FR X.

Astfel, în Farmacopeea Română ediţia a X a sunt menţionate două grupe de medicamente parenterale: soluţiile injectabile(Iniectabilia) şi preparatele perfuzabile (Infundibilia).

12.3. Medicamentele injectabile

Conform monografiei din FR X, preparatele injectabile sunt soluţii, suspensii, emulsii, sterile sau pulberi sterile care se dizolvă sau se suspendă într-un vehicul steril înainte de folosire; sunt repartizate în fiole sau flacoane şi sunt administrate prin injectare.

În FR X alături de monografia de generalităţi **INIECTABILIA** sunt cuprinse şi 35 de monografii de soluţii injectabile, toate fiind soluţii şi din ele 7 monografii sunt soluţii ce conţin substanţe radioactive.

12.3.1. Administrea medicamentelor parenterale

Cale parenterală este una din cele mai importante căi de administrare a medicamentelor. Astfel, prezintă o serie de avantaje la utilizarea în practica medicală.

Pe această cale putem asigura o absorbţia integrală a substanţelor medicamentoase. Menţionăm că prin injectare absorbţia medicamentelor are loc prin transferul direct al substanţelor active în lichidele de distribuţie ale organismului (sânge şi lichidul interstitial), evitându-se trecerea substanţei medicamentoase prin membrane, şi evitându-se epiteliile gastro-instestinale sau pielea.

Dependent de calea de administrare şi modul de formulare a preparatelor, efectul poate fi rapid sau de lungă durată. Prin dispersarea omogenă a substanţei active prin dizolvarea într-un solvent potrivit se poate asigura fie o acţiune practic instantanee după administrarea i.v., sau de ordinul minutelor la administrare i.m. sau s.c. Se poate realiza un efect întârziat, de ordinul zilelor sau chiar săptămâni, utilizând un vehicul vâscos nemiscibil cu apa(uleiurile vegetale) sau prin dispersarea substanţei active în vehicul prin suspendare(în apă sau ulei) ceea ce va determina o prelungire a activităţii substanţelor active incorporate.

La ora actuală se poate obţine şi un efect terapeutic local(anestezie locală, radioopacifiere locală).

De asemenea pot fi evitate efectele secundare mai ales cele care survin la administrări de lungă durată a preparatelor orale. Medicamentele parenterale pot fi administrate bolnavilor necooperanţi (aflaţi în comă, cu afecţiuni psihice sau atunci când calea orală este inabordabilă şi la copii).

Se administrează pe această cale, medicamente ce pot fi inactivate de către sucurile digestive(insulina, hormoni, antibiotice).

În cazul în care prin metode tehnice nu se poate înlătura gustul şi mirosul neplăcut al unor substanţe care se administrează per os, pentru formulare şi administrare se poate alege calea parenterală.

În ceea ce priveşte perfuziile, acestea sunt preparate cu care se pot corecta tulburările hidroelectrolitice grave prin restabilirea volumului de sânge pierdut(în caz de accidente, intervenţii chirurgicale) sau avem posibilitatea alimentării artificiale a organismului putându-se practica şi dializa peritoneală.

Acest mod de administrare a medicamentelor prezintă şi o serie de dezavantaje. Având în vedere condiţiile de calitate care trebuiesc asigurate pentru acest grup de preparate, obţinerea lor atât la nivelul farmaciei de spital cât şi industrial necesită condiţii speciale, costisitoare.

De asemenea, pentru administrare este necesar un instrumentar adecvat şi personal medical calificat. Pentru că se administrează numai prin lezarea ţesutului se instalează şi un efect dureros ceea ce face ca unii bolnavi să accepte mai greu acest mod de tratament. Menţionăm că există riscul apariţiei infecţiilor, sensibilizărilor, cu

apariția şocului anafilactic mai ales când există sensibilitate pentru un anumit medicament (cazul antibioticelor).

12.3.2. Biodisponibilitatea medicamentelor parenterale

Proprietățile biofarmaceutice sunt influențate în special de calea de administrare. Administrarea medicamentelor parenterale constă în modalități diferite de aducere a medicamentelor în organism, cele mai frecvente căi de administrare fiind calea intravenoasă (i.v.), calea intramusculară (i.m.), calea subcutanată (s.c.) (tabel nr.10).

Tabel nr.10. Căile de administrare ale medicamentelor parenterale

Căile de administrare	**Locul de aplicare**
Intravenos(i.v.)	In vena
Intramuscular(i.m.)	In tesut muscular
Subcutanat(s.c.)	Sub piele
Intraarterial(i.a.)	în arteră
Intraarticular	în cavitatea articulației
Intracardiac	în muşchiul cardiac
Intracutanat sau intradermic(i.c. sau i.d.)	În piele
Intraperitoneal(i.p.)	în cavitatea peritoneală, pentru dializa peritoneală
Subconjunctival	Sub piele pleoapei

1. calea intradermică – injectarea se face direct în piele, intracutanat, între derm şi epiderm, se administrează volume mici 0,1- 0,2 ml datorită slabei vascularizări. La acest nivel se administrează serurile şi vaccinurile.

2. calea subcutanată – este o cale hipodermică, cu administrarea sub piele în țesuturile superficiale a medicamentelor. Subcutanat se administrează volume de până la 1 ml. Nu se administrează suspensii apoase sau uleioase şi nici pentru soluții vâscoase acestea determinând iritare la locul de aplicare. Produsul injectat formează un depozit de unde se absoarbe treptat substanța administrată.

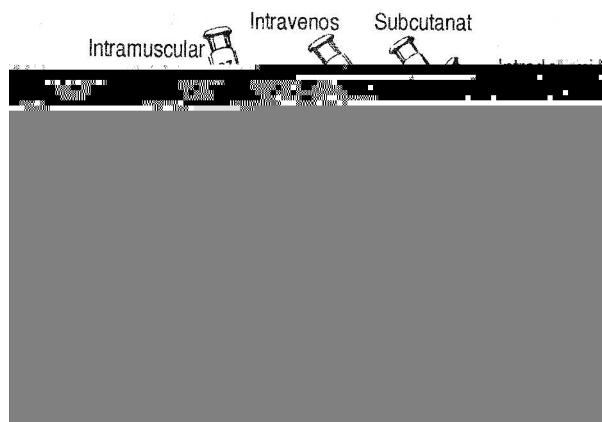


Fig.nr.12. Principalele căi de administrare

3. calea intramusculară – folosită frecvent, constă în pătrunderea acului în țesutul muscular, străbătând pielea, țesutul subcutanat şi membranele care înconjoară muşchii. Se administrează volume de 2 - 4 ml, maxim 10 ml. Se pot administra şi suspensii apoase şi uleioase.

4. căile intravasculare a). intraarterială;
b). intravenoasă.

a). intraarterială – folosită pentru obținerea unui efect imediat, fiind utilizată în cazul administrării substanțelor de contrast sau în angiografie.

b). intravenoasă – este cea mai folosită, administrând direct în fluxul sanguin, numai soluții apoase, mai rar emulsii U/A, în care mărimea particulelor fazei interne să nu depăşească 5μm. Volumul administrat variază de la 1 ml la 10-20 ml prin injectare şi 500-1000 ml prin perfuzare.

Când se administrează volume mici avem un efect rapid – pentru administrarea de anestezice, administrarea volumelor mari fiind folosita pentru a înlocui fluidele pierdute sau pentru hrănirea artificială, pentru asigurarea unei concentrații terapeutice înalte, mai mult timp (exemplu perfuzia cu metronidazol).

5. calea intracardiacă – consta în injectarea direct în muşchiul inimii a medicamentelor doar în stare de urgență – stop cardiac, stimulând muşchiul cardiac adrenalina, sulfatul de izoprenalină.

6. calea intraspinală care permite accesul medicamentului în interiorul sau în jurul măduvei spinării. Se administrează numai soluții injectabile într-o singură doză în volum de până la 20 ml. În funcție de modul de injectare deosebim:

- *calea intratecală* sau intraspinală sau subarahnoidiană în spațiul (măduva spinării) dintre arahnoidă şi dura mater (membrana interioară ce înconjoară măduva spinării), ce conține lichidul cefalorahidian, pentru anestezice sau antibiotice (administrarea streptomicinei în meningita tuberculoasă);
- *calea intraperidurală* în spațiul dintre dura mater şi partea internă a vertebrelor. Acest spațiu se întinde de-a lungul măduvii spinării la diverse nivele: toracică, lombară, sacrală.
- *injecții intratecale* sau subarahnoidiene se fac în spațiul subarahnoidian aflat între arahnoidă şi pia mater şi care conține lichidul cerebrospinal. Calea intraspinală se utilizează pentru anestezice spinale şi pentru antibiotice (streptomicină) în tratamentul meningitelor tuberculoase.
- *injecțiile intracisternale* se fac în magma cisternală ce se aflǎ imediat sub măduvă. Această cale se foloseşte în special pentru înlocuirea lichidului cefalo-rahidian şi ocazional pentru tratamentul cu antibiotice sau pentru cercetarea circulației lichidului cerebrospinal prin injectare de coloranți.
- *injecții peridurale* localizate între dura mater şi partea internă a vertebrelor.

Pentru anestezia spinală, la realizarea acestei soluții densitatea soluției administrate, în raport cu densitatea lichidului cefalorahidian, de acest raport depinzând locul de administrare luăm în considerare ca factor de calitate, densitatea soluției administrată pentru a stabili poziția de injectare față de lichidul cefalorahidian.

7. calea intraarticulară sau intrabursală. Injectarea se face în lichidul sinovial (lichid care lubrefiază articulațiile). Injectarea se realizează în interiorul burselor, care sunt formațiuni fibrocartilaginoase, inelare, aflate între părțile mobile – tendoane sau oase, fixându-le mai bine. Astfel se administrează preparate ce conțin antiinflamatoare – corticosteroizi.

Preparatele injectabile sunt folosite fie pentru acțiunea lor rapidă (absorbție rapidă), fie pentru acțiune localizată la un anumit nivel.

Injectarea directă în circuitul sanguin asigură răspândirea rapidă a substanței active în organism, înainte ca alți factori, cum ar fi: legarea plasmatică şi metabolismul să reducă din concentrația acestei. De menționat că la comprimate înainte de faza de absorbție este faza farmaceutică în care substanța medicamentoase este eliberată din forma farmaceutică respectivă.

Biodisponibilitatea medicamentelor injectabile este influențată şi de formularea sa dar şi studiile biofarmaceutice au demonstrat că şi locul de administrare pot afecta aceasta proprietate a preparatelor farmaceutice.

Pentru acțiunea rapidă sunt utilizate calea i.v. (atat pentru soluțiile apoase cât şi pentru emulsii U/A). Cele mai rapide căi de administrare din punct de vedere a biodiponibilității substanței active din forma farmaceutica sunt: calea intratecală, intracisternală, intracardiacă.

Administrarea i.m. şi s.c. duc la o resorbție mai lenta a substanței medicamentoase putându-se obține o acțiune prelungită dacă forma farmaceutică este de suspensie apoasă sau o soluție sau suspensie în vehicul uleios.

Suspensiile apoase au resorbție mai înceată deoarece intervine procesul de dizolvare a substanței medicamentoase în lichidele biologice ca faza intermediara. în cazul formelor farmaceutice injectabile uleioase înaintea fazei de absorbție intervine faza de repartiție a substanțelor din vehiculul uleios (care este un solvent nepolar) către faza polară reprezentată de lichidele biologice.

La suspensii uleioase acțiunea este şi mai întârziată, fiind necesară faza de dizolvare înainte de faza de repartiție.

Pentru calea i.m. şi s.c. viteza de absorbție poate fi influențată de vâscozitatea preparatului, de concentrația substanțelor active şi de starea fizică a pacientului. Absorbția poate varia şi cu masa musculara a pacientului în care se face injectarea. în cazul caii s.c., resorbția este mai încetinită fiind mai puține vase sanguine la nivelul pielii.

Un alt factor care influențează biodiponibilitatea medicamentelor parenterale este pH-ul. Acest factor influențează absorbția, influențând gradul de ionizare al substanțelor active, astfel sunt apte pentru absorbție.

Polimorfismul substanțelor active influențează viteza de absorbție. Formele polimorfe (de exemplu: la cloramfenicol sau novobiocină, cu cât sunt mai solubili, cu atât cresc viteza de absorbție).

Mărimea particulelor. Creşterea mărimii particulelor micşorează absorbţia şi duce la obţinerea preparatelor retard: insulina, procain-penicilina G, la care biodisponibilitatea creşte dacă scade mărimea particulelor.

12.3.3. Formularea preparatelor injectabile

Formularea preparatelor parenterale implica asocierea substanţelor active cu solvenţi adecvaţi, folosind substanţe auxiliare şi recipiente corespunzătoare care să asigure obţinerea unor forme dozate care să îndeplinească toate condiţii de calitate necesare unui astfel de preparat.

Formele farmaceutice parenterale trebuie să îndeplinească o serie de calităţi grupate în două categorii:

1. *calităţi obligatorii:* - sterilitatea;
   - lipsa particulelor insolubile (în cazul soluţiilor);
   - apirogenitatea;
   - inocuitatea.
2. *calitîţi dorite:* - izotonia;
   - izohidria;
   - toleranţa.

In compoziţia formelor farmaceutice parenterale vor putea fi incluse următoarele ingrediente:

1) substanţele active de puritate fizică, chimică şi microbiologică;
2) vehiculele – solvenţi (vehicul);
3) substanţele auxiliare (nu sunt componente obligatorii în unele cazuri pot lipsi). în acest grup sunt cuprinse substanţele tampon; izotonizanţi; stabilizanţi chimici – antioxidanţi, agenţi de chelare sau complexare; conservanţi antimicrobieni; agenţi care sa asigure stabilitatea suspensiilor; emulgatori;
4) ambalajul de condiţionare (recipientele şi sistemul de închidere) considerate la medicamentele parenterale tot materie primă.

Forma farmaceutică în care se prelucrează substanţele medicamentoase este aleasă în funcţie de calea de administrare, de solubilitatea substanţelor active, de volumul de lichid ce poate fi injectat, de durata efectului, de răspunsul terapeutic urmărit şi de condiţiile de calitate care trebuie să le îndeplinească.

12.3.4. Asigurarea condiţiilor de calitate ale medicamentelor parenterale

Sterilitatea este o condiţie de calitate a preparatelor parenterale, evitându-se astfel instalarea infecţiilor după administrarea medicamentelor parenterale.

Sterilizarea reprezintă operaţia prin care toate microorganismele vii, atât în forma vegetativă cât şi în forma sporulată, sunt omorâte sau îndepărtate de pe un obiect sau produs.

In unele cazuri medicamentele parenterale nu pot fi supuse unor metode radicale de distrugere a microorganismelor, de aceea se recurge la aplicarea unei metode care să asigure sterilitatea şi evitarea contaminării cu pirogene cât şi dezvoltarea microorgansimelor, cunoscută sub denumirea de metoda aseptică.

Asepsia, cuvânt provenit de la două cuvinte din limba greacă: a = fără, sepsis = infecție, reprezintă ansamblul de măsuri utilizate pentru a impiedica infestarea cu micoorganisme sau viruşi a unui organsim viu, mediu inert sau a unui preparat medicamentos. Se realizează printr-o serie de metode fizice şi chimice şi prin luarea unor măsuri de precauție prin care se evită pătrunderea microorganismelor.

Atât în laboratorul de soluții sterile cât şi în industria farmaceutică prepararea medicamentelor parenterale se va efectua în spații special amenajate, numite zone sterile(boxe sau blocuri sterile). Aceste incăperi sterile se pot clasifica:

- Clasice, având flux convențional al aerului;
- Încăperi cu flux laminar al aerului.

Cele clasice pot fi: 1). vitrine sterile;
2). încăperi sau blocuri sterile.

1. ***vitrinele sterile*** au forme diferite; sunt de dimensiuni mici şi sunt închise etanş, iar operatorul se află în exterior. Operațiile se realizează fie cu ajutorul unor mănuşi etanşe fixate în perete, în care se introduc mâinile, fie cu ajutorul unui mecanism, cu comenzile din exterior. Vitrinele de sticlă au pereți din sticlă, observându-se ce se petrece în interior; au una sau mai multe uşi batante, surse de aer filtrat şi lămpi cu U.V.. Vitrinele cu pereți supli, gonflabile şi transparente sunt denumite bule sterile.

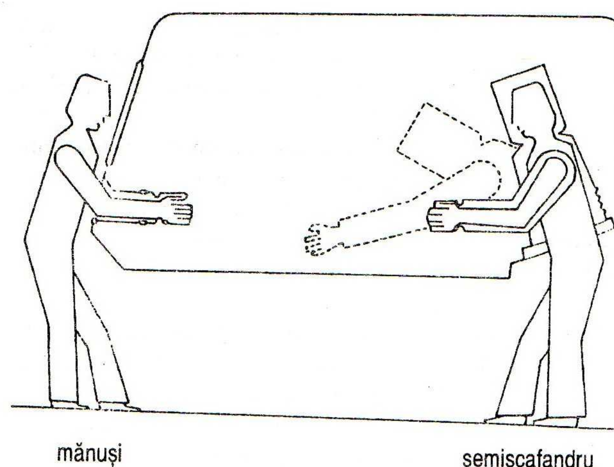


Fig.nr.13. Vitrină sterilă sau izolator

2. *sălile sau blocurile sterile (Sali albe sterile = S.A.S.)* au construcție mai complexă, operatorul trebuind să intre în interiorul acestora, deci el devind o sursă de contaminare permanentă. Este necesar să se asigure condiții de climatizare favorabile desfăşurării procesului de producție.

În încăperea sterilă trebuie să se asigure pătrunderea aerului prefiltrat, apoi climatizat, filtrat printr-un filtru sterilizant şi iradiat cu raze U.V.. La ieşirea din incintă există un ventilator cu care se face recircularea aerului. Intrarea în incinta de sterilizare se face prin uşi batante (cele glisante nu pot fi curățate în toate punctele). În încăperea sterilă, la mijlocul ei, poate fi instalată şi o boxă sterilă, în care să pătrundă aer prefiltrat, climatizat şi filtrat, diferit de cel din incinta încăperii; boxa este prevăzută cu o lampă de U.V..

Înainte de a intra în încăperea sterilă, există cel puțin două încăperi, denumite **S.A.S.** (sas-uri):

1. o încăpere în care se realizează o prelucrare a materialului;
2. o alta de pregătire a personalului.

Intrarea în S.A.S. se face dintr-un culoar. Înainte de începerea lucrului, trebuie asigurată sterilizarea materialului, a spațiului şi a ustensilelor cu vapori de formol (operație care se realizează în pauza de lucru).

Materialul cu volum mic: recipientele de condiționare, pulberile solide, sunt sterilizate în afara blocului steril şi vin în ambalaje mari care nu sunt sterile în exterior. Deci este necesar ca aceste materiale să fie introduse în SAS-ul de materiale, care poate fi un sterilizator cu dublă deschidere, una către exterior prin care introducem materialul şi alta către camera sterilă.

Uneori este suficientă prezența lămpilor de U.V. pentru materialele solide, flacoane.

Lichidele, solvenții şi unele soluții, sunt introduse în incinta sterilă în două moduri:

a) sterilizate în afară şi furnizate în recipiente ermetic închise, lăsate mai întâi în S.A.S.-ul de materiale;

b) aduse direct în incinta sterilă prin conducte de canalizare (apa distilată). Conductele au la locul de deschidere un filtru sterilizant, care este util pentru sterilizarea unor gaze (azot şi dioxid de carbon) necesare în prepararea unor soluții sensibile la acțiunea oxigenului.

Personalul este ales cu grijă, este bine instruit şi sănătos. Acesta se dezbracă în S.A.S.-ul pentru personal şi primeşte un halat de protecție steril, bonetă, mănuşi sterilizate, încălțăminte sterilă şi o mască sterilă, iar pentru protecție de U.V. ochelari fumurii.

În unele săli sterile, operatorul poartă costum de scafandru, deci respiră prin tub, deci nu mai este nevoie de climatizarea aerului şi nici pericol de contaminare de la operator.

Mai eficiente sunt încăperile cu flux laminar, traversate de un aer care se deplasează uniform, în linii paralele.

Sunt denumite camere sau săli albe sterile, pentru că sunt lipsite complet de particule în suspensie, eliminate prin mişcări laminare ale aerului. Cele mai eficiente când fluxul de aer este vertical. Există şi flux de aer orizontal, precum şi cu mişcare

mixtă – vertical din plafon către podea. Plafonul din filtre HEPA; iar podeaua dintr-o grilă dublată de o podea poroasă, care poate fi un prefiltru, în cazul reciclării aerului.

La fluxul vertical, aerul deplasându-se de sus în jos, antrenează particule, care datorită gravitației se depun. Acesta este foarte costisitor. Mai frecvent este fluxul orizontal, în care aerul circulă de la un perete poros HEPA, la peretele opus.

Particulele şi microorganismele circulă şi se depun pe suprafețe paralele cu fluxul de aer. Acest spațiu trebuie curățat din timp în timp.

Se întâlnesc şi încăperi mixte, în care mişcarea laminară este de la perete la sol sau de la plafon la perete. Mişcările sunt paralele.

Folosită în încăperile sterile demontabile, ce pot fi instalate ca acoperiş deasupra maşinilor de umplut şi închis fiole, care trebuie să funcționeze în spațiu steril. Aerul trebuie de asemenea condiționat (temperatură şi umiditate).

Spațiile sterile trebuie supuse unui control minuțios al sterilizării (un control microbiologic) constând în plasarea de culturi sterile, aduse apoi în etuvă şi observându-se dacă s-au dezvoltat culturile, apreciindu-se asepsia sau lipsa de asepsie.

La fluxul laminare controlul se face cu anemometru, iar capacitatea de reținere a impurităților cu aparate de numărare a particulelor.

A doua categorie de preparate parenterale este reprezentată de cele care după condiționare (umplerea şi închiderea fiolelor sau flacoanelor) sunt supuse sterilizării. Acestea sunt realizate în industrie în cantități mari, în spații speciale, foarte curate, dar nu sterile, cu un grad de contaminare microbiană minim. Aceste preparate se realizează şi în farmaciile de spital în blocul steril, unde se realizează perfuzii.

Spre deosebire de sterilizare, care urmăreşte înlăturarea tuturor germenilor patogeni şi nepatogeni, o altă metodă **dezinfecția**, reprezintă ansamblul de măsuri folosite pentru distrugerea germenilor patogeni. Conservarea constă într-o serie de măsuri folosite pentru a păstra un preparat farmaceutic în condiții de calitate corespunzătoare de la preparare şi până la expirarea termenului de valabilitate, respectiv constă în limitarea acțiunii microorgansimelor prin păstrarea medicamentelor în anumite condiții: la rece, la loc racoros, la temperatura camerei şi adausul de agenți antimicrobieni (conservanți).

Pentru obținerea unor preparate farmaceutice sterile este necesar să ținem cont de o serie de recomandări în timpul preparării:

- materiile prime să prezinte un conținut cât mai mic în microorgansime sau să fie sterile; la denumirea substanțelor farmaceutice, folosite la prepararea medicamentelor paraenterale, va exista precizarea „pro injectiones”;
- etapele de lucru vor fi efectuate fără întrerupere, respectiv se va lucra „în flux continuu”;
- în timpul preparării se va evita contaminarea cu microorganisme a produsului, activitatea desfăşurându-se în spațiile special amenajate:

încăperi cu pereți şi pardoseală lavabilă, ustensile şi aparatură folosită numai în aceste încăperi, sterilizarea încăperilor şi ustensilelor cu radiații UV.

Distrugerea microorgansimelor se poate realiza prin metode de sterilizare: fizice, chimice şi mecanice.

A. Metode fizice de sterilizare:
- sterilizarea prin caldura - uscată;
  - umedă;
- sterilizarea cu radiații - radiații UV;
  - radiații ionizante.

B. Metode mecanice de sterilizare:
- sterlizarea prin filtrare;
- prepararea pe cale aseptică.

C. Metode chimice de sterilizare:
- sterilizarea cu gaze;
- sterilizarea folosind substanțe antiseptice (prin adaus de conservanți).

Sterilizarea cu căldură uscată se realizează în etuve încălzite electric şi construite astfel încât să asigure o temperatură constantă şi uniformă în tot spațiul de sterilizare. Pentru a permite transferul căldurii, este realizată o circulație forțată, materialul supus sterilizării să aibă o suprafață cât mai mică, să se facă o încărcare a etuvei, care să permită circulația optimă a aerului cald (deci nu trebuie să fie prea încărcată pentru a avea spații pentru circulația căldurii).

Înainte de încărcare, etuva poate fi preîncălzită până aproape de temperatura cerută, pentru a micşora timpul eficient de încălzire. Durata de sterilizare este variabilă şi destul de mare: 160^0C – 3ore; 170^0C -1 oră; 180^0C – 30 minute.

Sunt admise şi alte condiții de timp şi temperatură eficiente cel puțin şi prevăzute în monografii.

La etuvă se vor steriliza produsele rezistente la căldură şi produsele neapoase: pulberi, produse uleioase, materiale de laborator din sticlă sau porțelan, instrumentar medical fără sudura.

Produsele care sunt supuse sterilizării trebuiesc ambalate în prealabil, evitându-se contaminarea ulterioară, după sterilizare.

În industrie se întâlnesc şi cuptoare tunel, respectiv tunele de uscare şi sterilizare, care permit sterilizarea continuă, pentru fiolele şi flacoanele folosite pentru condiționarea aseptică, deci ele trebuie să iasă din tunel, într-un spațiu aseptic.

Este o metoda inscrisa în FR X.

Sterilizarea cucaldura umeda cere temperatură şi timp de sterilizare, cu valori mult mai mici decat sterilizarea cu aer cald.

Aceasta metoda se realizeaza în aparate speciale numite autoclave. Autoclavul este vertical dar în industrise folosesc cele orizontale, cu deschideri

laterale, pentru a permite încărcarea şi descărcarea uşoară a materialului după platforme speciale.

Închiderea este realizată cu un capac special, având un dispozitiv de securitate, ce împiedică deschiderea autoclavului sub presiune. Au două deschideri pentru siguranță şi funcționare.

Eficiența sterilizării este condiționată de evacuarea aerului. Sunt prevăzute cu dispozitive de vid, pentru eliminarea aerului.

Vaporii de apă sunt furnizați de un generator exterior.

Omogenizarea temperaturii este accelerată cu un ventilator.

Pentru a se grăbi răcirea, sunt prevăzute cu un dispozitiv, ce introduce un curent de aer rece, după timpul de sterilizare. Este necesară o răcire mai rapidă în special pentru soluții cu substanțe termolabile, care se descompun.

Pentru a se evita scăderea prea bruscă a presiunii, unele aparate funcționează cu aer comprimat, evitându-se spargerea recipientelor (dispozitiv de compresiune).

Aparate prevăzute cu sistem de programare, ce asigură succesiunea operațiunilor - înregistrator de presiune şi de temperatură, prin al căror grafic se poate urmări dacă fiecare lot a fost supus ciclului complet de sterilizare conform programului.

Sterilizarea cu vapori sub presiune este o metoda inscrisa în FR X şi utilizată pentru soluțiile apoase, pansamente. Timpul de sterilizare variază cu temperatura - cel puțin 15 minute pentru temperatura de 121^{0}C, şi cel puțin 30 minute la 115^{0}C şi presiunea de 2 atmosfere. Se admit şi alte condiții de temperatură şi timp a căror eficiență a fost dovedită.

Pansamentele chirurgicale se sterilizează la 134^0 -138^{0}C la presiunea de 2 atmosfere, timp de 5 minute, fiind condiționate în recipiente, ce asigură penetrarea vaporilor de apă.

Articolele de sticlă, porțelan, metal la 121^{0}C - 124^{0}C timp de 20 de minute.

Durata de sterilizare trebuie măsurată din momentul realizării condițiilor prevăzute în acest sens.

Ca să fie corectă, în timpul sterilizării temperatura trebuie să poată fi măsurată cu o precizie de $\pm$ 2^{0}C, iar presiunea de $\pm$ 0,l atmosfere. Temperatura trebuie măsurată în partea cea mai rece a autoclavului, deci în partea de jos, aproape de tubul de evacuare a aerului - tubul de purjare.

Pentru controlul parametrilor de sterilizare se foloses tuburi de control, mici, din sticlă, închise ermetic, cu o substanță chimică solidă - pulbere, cu urme de colorant miscibil; plasate în diverse părți ale autoclavului.

Când temperatura este superioară (punctului de topire) al substanței, aceasta se topeşte şi se colorează uniform (chiar dacă se solidifică la deschiderea autoclavului). Astfel se pot folosi: β - naftolul care are p.t. 110^{0}C, antipirina cu p.t. 114^{0}C, acidul benzoic cu p.t. 121^{0}C sau fenacetina cu p.t. 135^{0}C. Dar în acest fel nu se indică decât temperatura maximă atinsă, dar nu şi durata cât ea a fost maximă.

Se mai folosesc benzi adezive, lipite pe obiectele de sterilizat şi a căror colorație variază cu temperatura şi timpul de sterilizare. Eficacitatea sterilizării este controlată prin inocularea probelor-test cu germeni termorezistenți Bacillus stearotermophillus, autoclavul trebuie încărcat în acelaşi fel.

F.R. X. nu prevede alte metode de sterilizare, dar în F.R. IX. erau prevăzute: sterilizarea prin încălzire repetată (Tindalizarea sau sterilizarea fracționată) şi fierberea la 100^0C timp de 60 minute. Mentionam ca nu sunt metode care sa asigure pe deplin sterilitatea preparatelor farmaceutice.

Pentru mai multă siguranță, tindalizarea poate fi asociată cu filtrarea sterilizantă sau prepararea pe cale aseptică.

Se poate realiza şi prin fierbere pe baie de apa sau introducerea recipientelor în autoclav, căruia i se menține deschis robinetul de vapori: sterilizarea cu vapori fluenți.

Farmacopeea Britanică prevede pentru cazuri speciale sterilizarea la 100^0C, dar asociindu-se cu un agent antimicrobian (bactericid) clorocrezolul 0,2%, acetat sau borat de fenil mercur 0,002%. În aceste cazuri, trebuie să ținem seama de recomandările din F.R. X: nu se admite adaosul conservanților antimicrobieni în cazul preparatelor injectabile care sunt folosite într-un volum mai mare de l0 ml, indiferent de modul de administrare şi în cazul soluțiilor care se administrează intracisternal, iintracardiac, intrarahidian, intraocular, peridural indiferent de modul de administrare.

Flambarea este un procedeu rudimentar (care nu-i prevăzut în nici o farmacopee) şi este folosit în farmacie, pentru obiecte neinflamabile şi stabile la temperaturi înalte. Se trec obiectele prin flacără (de exemplu: spatulele metalice) sau se umectează obiectul cu alcool, se aprinde şi se incinerează microorganismele de la suprafață. Se poate folosi pentru mojare şi pistile.

Dezavantajul acestei metode consta în faptul ca microorganismele omorâte rămân la suprafața obiectului şi pot fi surse de pirogene.

Sterilizarea prin filtrare, numită filtrare sterilizantă reprezintă o metodă de eliminare a germenilor microbieni, prin trecerea fluidului de sterilizat, printr-un material poros, cu pori foarte fini, sub influența unei diferențe de presiune.

În domeniul farmaceutic, filtrarea sterilizantă se aplică:

- soluțiilor apoase cu substanțe termolabile;
- pentru sterilizarea aerului necesar în spațiile în care se prepară aseptic medicamentul (în boxele sterile).

Sterilizarea prin filtrare, diferă de celelalte tipuri de sterilizare, pentru că microorganismele nu sunt distruse, ci îndepărtate fizic.

Reținerea microorganismelor are loc prin fenomenul:

- de strecurare – cernere (pur mecanic), prin care sunt reținute microorganismele cu dimensiuni mai mari decât porii filtrului;

- prin adsorbție - reținerea particulelor în interiorul canaliculelor filtrului, când intervin fenomene ca: tensiune superficială, capilaritate, adeziune, sarcini electrice (deci fenomene fizico-chimice).

Prin aceste fenomene, sunt îndepărtate şi particule mai mici decât dimensiunea porilor, se face şi o clarificare a soluției.

Eficacitatea sterilizantă a filtrării, respectiv adsorbția este influențată de caracteristicile soluției: pH; forța ionică, polaritate, prezenta substanțelor tensio-active ce intră în competiție cu particulele de adsorbit.

Pentru eficiență, porii filtrelor trebuie să fie foarte mici, dar în acest caz traversarea filtrului de soluție se face încet. Pentru reducerea timpului de filtrare se aplică filtrarea sub presiune (exercitată deasupra soluției), sau filtrarea în vid (în vasul de culegere) deci folosind presiunea.

Tipuri de filtre sterilizante

1. ***Filtrele ceramice***: de porțelan poros, caolin sau kieselgur sunt cele mai vechi. Au o formă cilindrică şi sunt numite bujii filtrante. Au fost concepute de Chamberland, Pasteur, Berkefeld şi sunt cunoscute sub numele inventatorilor.

Filtrarea se face de la exterior spre interior folosind vid; sau din interior spre exterior,folosind presiune.

Bujiurile filtrante au dimensiunea porilor: 0,6 - 3,5 μm, şi reținerea microorganismelor se face prin adsorbție.

După folosire, trebuiesc curățate şi regenerate prin calcinare. Aceste filtre nu rețin microorganismele, fiind folosite mai mult pentru prefiltrare - clarificare, urmată de filtrare sterilizantă, cu filtre cu pori mult mai mici.

2. ***Filtre de sticla sinterizată (fritată),*** se obțin prin sudarea la topire a particulelor de sticlă neutră, deci sunt constituite dintr-o rețea poroasă rigidă. Au formă de discuri, care se aplică pe pâlnii de forme şi dimensiuni corespunzătoare.

Porii filtrelor variază ca dimensiune. Denumirile comerciale sunt: Schott, Jena şi sunt notate cu diverse litere însoțite de cifre: G_0 - G_7, M, F.

Pentru filtrarea sterilizantă se foloseşte filtrul G_5, cu dimensiunea porilor de 1,5 μm.

Dezavantajele acestor filtre: sunt subțiri, fragile, scumpe. Filtrul G_5 pentru a nu se sparge se aşează deasupra filtrului G_3 (deci sub placa de G_5 se aşează filtrul G_3, care are dimensiunea porilor 15-40 μm) şi se numeşte filtrul $G_{5/3}$.

Avantajul acestor filtre constă în faptul că au o mare inerție chimică; filtrarea se face sub vid.

Curățirea lor se face prin tratament chimic cu un amestec de H_2SO_4/KNO_3.

3. ***Filtre de azbest şi celuloză*** - filtre Seitz. Sunt plăci aglomerate, absorbante, obținute prin comprimare din azbest şi celuloză. Au porozitate mică de 1 μm sau mai puțin. Au o mare suprafață specifică, au putere adsorbantă, plăcile sau discurile sunt fixate pe un suport pâlnie cu fund mobil, din oțe1 inoxidabil.

Filtrarea se realizează cu ajutorul vidului. Denumirea comercială: EK, EKS I, EKS II, care indică mărimea porilor.

Dezavantaj - pot ceda din fibrele de azbest în soluția filtrată; au acțiune cancerigenă.

4. ***Filtrele cu membrană*** sunt cele mai utilizate sisteme de filtrare. Sunt adevăratele filtre sterilizante, constituite pe bază de esteri ai celulozei (acetat sau nitrat) asociați cu polimeri sintetici - clorura de polivinil; naylon; clorură de poliviliden.

Se prezintă sub formă de discuri, subțiri; sunt foarte scumpe, fiind alcătuite dintr-o peliculă foarte fină de film, care prezintă pori cilindrici sau rectangulari, perpendiculari pe suprafață şi dimensiuni egale.

Fiecare cm^2 conține milioane de pori ce ocupă aproximativ 80% din volumul total al membranei (au randament de filtrare foarte mare). Au o gamă largă de porozitate, de 14 - 0,022 µm.

Pentru filtrarea sterilizantă să fie de 0,22 µm.

Grosimea membranei este de 150 µm (deci foarte subțiri).

Aceste filtre pot fi sterilizate la autoclav la 120^0C timp de 30 minute. Se aplică pe suporturi rezistente fie din metal, sau din sticlă sinterizată sau material plastic. Pentru a se evita colmatarea se face o prefiltrare, prin filtru cu pori de dimensiuni mai mari. Aceste membrane acționează în special prin cernere, având porozitate mare (numărul de pori foarte mare) viteza de filtrare este mare, iar tendința de adsorbție este minimă; deci pericolul ca microorganismele reținute să se dezvolte în interiorul filtrului este minim. Denumirea comercială este - Filtre Millipore, filtre Sartorius, filtre Szigmondi, filtre Gelman.

Filtrarea sterilizantă se face sub vid.

Nu influențează soluția - nu cedează particule şi au o mare varietate de porozități.

Asupra lor se efectuează un control pentru a studia porozitatea şi debitul de filtrare. Se poate verifica eficacitatea filtrării cu o suspensie de microorganisme, după însămânțare pe medii de cultură corespunzătoare.

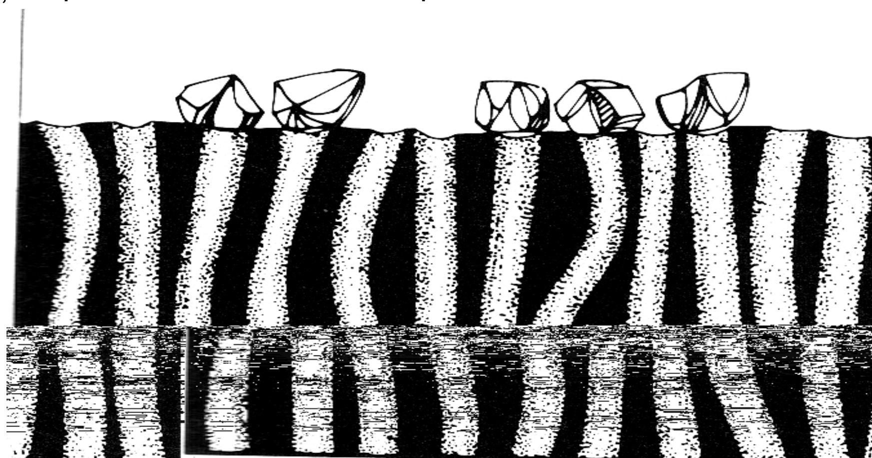


Fig.nr.14. Mecanismul de filtrare sterilizantă prin reținerea la suprafața filtrului a microorganismelor cu dimensiuni mai mari decât porii

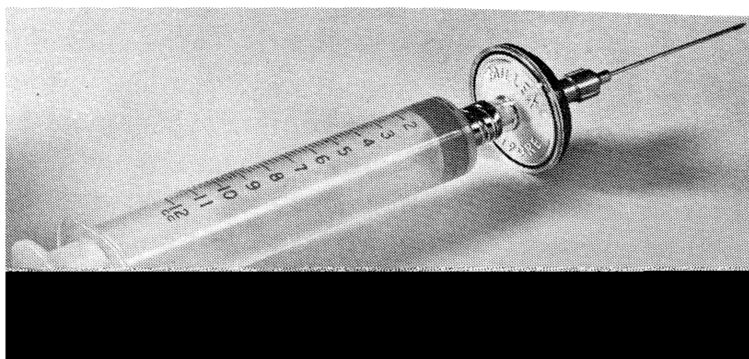


Fig.nr.15. Seringă cu filtru Millex (Millipore) adaptată cu ac hipodermic

Filtrarea sterilizantă este asociată cu înfiolarea aseptică a soluției în fiole sau flacoane, în paralel sterilizate. Pentru a asigura asepsia, tot materialul trebuie în prealabil sterilizat, se recomandă ca soluția supusă sterilizării să fie săracă în microorganisme, materiale prime să fie pe cât posibil sterile sau cât mai puțin contaminate). Se asociază cu adaos de bacteriostatic. Trebuie să se asigure un debit regulat de filtrare, evitându-se suprapresiunea şi o durata mare de filtrare.

Proprietățile sterilizante trebuiesc controlate pe toată durata filtrării. Filtrele reutilizabile trebuiesc controlate, pentru că în timp, porozitatea se poate modifica.

Sterilizarea cu gaze este o metoda chimica de sterilizare; prevăzută în F.R. X. Se aplică pentru sterilizarea diferitelor materiale în condiții bine determinate de temperatură, durată, umiditate şi concentrație în gaz sterilizant. Nu există un gaz sterilizant, care să aibă proprietăți sterilizante optime adică să distrugă rapid toate microorganismele şi să fie lipsit de toxicitate. Dintre gazele utilizate în acest scop folosim:

Oxidul de etilen este cel mai folosit, fiind inscris în FR X. Este utilizat pentru sterilizarea materialelor medico-chirurgicale care nu suportă sterilizare la autoclav, din mase plastice sau unele cauciucuri. Ca şi radiațiile ionizante, oxidul de etilen este folosit pentru sterilizarea produselor şi articolelor introduse în ambalajul definitiv; pentru sterilizarea soluțiilor perfuzabile condiționate în saci sau recipiente din material plastic.

Manipularea lui este periculoasă, necesită un personal calificat.

Proprietăți: este un gaz cu punct de fierbere I0,7^{0}C şi punct de înghețare p.c. = 111^{0}C; este un gaz dens (ρ=1,52) foarte solubil în apă şi solvenți organici. Dă amestecuri explozive, cu multe gaze; astfel în amestec cu aerul, în proporție de 3-83% dă amestec exploziv. Pentru a diminua caracterul exploziv, se amestecă cu CO_2 sau freon.

Oxidul de etilen acționează asupra microorganismelor prin alchilare, cele mai reacționabile grupe fiind: - SH, - OH, - COOH, - NH_2. aceste grupe pot fi înlocuite cu grupări hidroxietil, interferând activitatea metabolică a microorganismelor.

Rezistența sporilor față de oxidul de etilen este cu puțin mai mare decât a formelor vegetative (de maxim 5 ori mai rezistente).

Eficacitatea sterilizării cu oxid de etilen, depinde de factori mai uşor sau mai greu de controlat: numărul şi natura germenilor de distrus, concentrația în gaz, temperatura la care are loc sterilizarea, 60^0C fiind temperatura optimă, durata tratamentului, natura materialului de sterilizat, presiunea parțială în incintă şi umiditatea atmosferică (randamentul maxim de sterilizare, la umiditate relativă 28-33% în incinta de sterilizare).

Foarte importantă este eliminarea gazului din materialul sterilizat. Uşurința în cazul îndepărtării oxidului de etilen rezidual, depinde de natura materialului de sterilizat. Se elimină rapid din articole din bumbac – țesături, mai greu din polietilenă, greu din policlorura de vinil, siliconi sau cauciucuri.

Desorbția la temperatură ordinară durează zile întregi, depăşind uneori 15 zile. Pentru a grăbi desorbția se foloseşte acțiunea conjugată a căldurii cu vidul.

Alte dezavantaje - pericol de explozie; materialul manipulat imediat după sterilizare, fără precauții, dă dermatite; poate da produşi toxici, astfel împreună cu Cl_2 dă etilenclorhidrina, urmele de oxid de etilen din material în contact cu țesuturile, determină modificări ca hemoliza.

Pentru pulberi precauții deosebite.

Aparatele sunt dispozitive cu închidere etanşă, rezistente la presiune cu sisteme de vid şi valve ce realizează introducerea gazului aflat în butelii, în stare lichidă, introdus în incintă, prin aceste valve.

Eficacitatea sterilizării se testează cu culturi de bacterii Bacilus stearotarmophilus sau Bacilus subtillis, introduse în aparat.

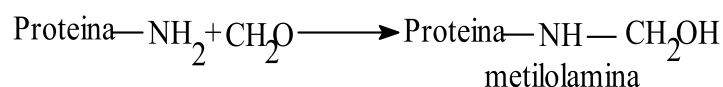
Dacă microorganismele sunt acoperite cu substanțe cristalizate, nu sunt omorâte, pentru că oxidul de etilen nu are putere de penetrare prin cristale.

Alte gaze utilizate pentru distrugerea microorganismelor sunt:

Formaldehida în stare pură, se află în stare gazoasă la temperatura camerei, având p.f. = 19^0C. Are proprietatea de a polimeriza rapid la o temperatură sub 80^0C pentru a forma o masă solidă albă – paraformaldehida. Pentru sterilizare se poate folosi fie ca paraformaldehidă încălzită la temperatura de 56^0C, soluție apoasă 37% - formalina, care are şi 10% metanol pentru a preveni polimerizarea.

Este o molecula foarte reactivă, ca şi oxidul de etilen, existând o mică diferență între sensibilitatea formelor vegetative şi a sporilor. Este bactericid de suprafață, nu are putere de penetrare. Când se absoarbe în interior este greu de îndepărtat. Este foarte reactivă în mediu umed folosit numai pentru sterilizarea materialelor mari şi a aparatului. Sterilizarea se face în anumite condiții de concentrație de gaz, pe unitate de suprafață, umiditate, timp de contact. După sterilizare, încăperile să se ventileze cu aer sterilizat, îndepărtând formaldehida, care este foarte iritantă, toxică, atacând ochii, nasul şi traheea.

Acționează asupra microorganismelor ca agent mutagenic şi agent de alchilare.



$$\text{Proteina}-NH_2 + CH_2O \longrightarrow \text{Proteina}-NH-CH_2OH$$

metilolamina

3. ***Propiolactona*** are putere mică de penetrare, acționează asupra unui număr mare de germeni, mai puțin față de spori; necesită o umiditate crescută, este cancerigenă pentru animale. Folosită pentru sterilizarea vaccinului antirabic, sau sterilizarea țesuturilor pentru gaze.

4. ***Oxidul de propilenă*** este inflamabil şi se asociază cu CO_2 sau freon. Acelaşi mecanism de acțiune cu oxidul de etilenă, are putere de penetrare mai mică, mai puțin eficace.

Avantaj - prin descompunere formează propilenglicolul, în timp ce oxidul de etilen conduce la etilenglicol sau etilenclorhidrina (care sunt toxice).

5. ***Bromura de metil*** - ca dezinfectant în atmosferă umedă (umiditate mai scăzută) cu putere mare de penetrare, dar acțiunea bactericidă inferioară celorlalte gaze.

Sterilizarea cu radiații nu este prevăzută de F.R. X. Este cunoscuta şi sub denumirea de „sterilizare la rece".

Se folosesc:

1) radiații de natură electromagnetică (U.V., I.R., raze gamma);

2) radiații corpusculare electronice (particulele β sau electroni cu energie înaltă).

3) unde elastice (ultrasunete)

Radiațiile U.V. sunt bactericide la λ = 240 - 280 nm, însă au putere de penetrare foarte slabă la această lungime de undă, realizând o sterilizare de suprafață.

Se folosesc pentru sterilizarea aerului (blocuri şi boxe sterile, săli de operații) şi uneori pentru menținerea sterilității apei proaspăt distilate, în strat subțire, pentru a pătrunde radiațiile.

Favorizează formarea de legături între bazele pirimidinice adiacente din molecula acizilor nucleici, formându-se dimeri care distrug microorganismele.

Când acționează asupra aerului şi a obiectelor contaminate nu trebuie să existe obstacole între sursa de radiații şi germenii distruşi, deoarece radiațiile U.V. acționează prin iradiere directă.

Deoarece pot provoca accidente foarte grave (conjunctivite, eriteme foarte grave) personalul care lucrează în aceste condiții trebuie să poarte echipament de protecție, să-şi protejeze ochii cu lentile fumurii.

Sterilizarea prin radiații ionizante, numită şi radiosterilizare foloseşte radiațiile gamma sau beta negative.

Razele gamma sunt unde electromagnetice (sau fotoni gamma), care provin din izotopi radioactivi (Co^{60},Cs^{137}). Cele emise de Cs au energie de emisie mai scăzută decât Co^{60}, însă în ambele cazuri se iau precauții de protejare a mediului şi operatorului. Camera de iradiere izolată, izotopul sub forma de pelete, este inclusă în tuburi din otel inoxidabil, ținut sub apă.

Oficializată pentru materiale chirurgicale de unică folosință, articole de pansament, sutură, seringi, ace, seturi de perfuzii, sonde, aparate pentru dializă.

Radiații β corpusculare provin din acceleratorii de electroni şi sunt accelerate la energie foarte înaltă, au capacitate de penetrare şi acționează cu o viteză mai mare decât radiațiile.

Se iau aceleaşi precauții a condițiilor de sterilizare: deci numai în centre specializate supuse unor norme speciale.

Radiațiile acționează asupra microorganismelor în 2 moduri:

a) fie direct asupra acizilor nucleici pe care îi inactivează;
b) fie indirect prin trecerea prin apă, producând ionizarea apei, formându-se radicali liberi şi peroxizi ce acționează asupra microorganismelor ca agent de oxidare sau reducere.

Rezistenta microorganismelor la radiații creşte prin înghețare, dar se micşorează sensibilitatea radicalilor liberi ce nu ajung la microorganisme.

Unele grupe au acțiune protectivă asupra microorganismelor, astfel grupul sulfhidril interacționează cu radicalii liberi.

Pentru siguranța sterilizării în fiecare cutie se introduc indicatori de iradiere, ce probează trecerea radiațiilor prin produsul supus sterilizării.

Indicator este o bucată (bandă) de clorură de vinil cu puțină heliantină; policlorura de vinil eliberează puțin HCl şi face ca heliantina să vireze în roşu.

Se mai pot utiliza şi indicatori biologici Bacillus pumilus sau Bacillus sphaericus.

Sterilizarea prin radiații I.R. se aplică în cazul fiolelor de sticlă şi seringilor. Efectul depinde de proprietățile optice ale materialelor supuse sterilizării, de mărimea fiolelor, de stratul de aer dintre sursa de I.R. şi materiale.

Condiționarea aseptică a medicamentelor are loc în blocurile sterile. Se utilizează acest procedeu, în încăperi speciale cu o asepsie cât mai riguros posibilă, pentru produsele ce nu pot fi sterilizate în recipientul de condiționare finală.

Spațiul sterilizat, are diverse dimensiuni:

- vitrină - boxă sterilă;
- un spațiu ce înconjoară o maşină de umplut şi închis fiole;
- o sală întreagă - bloc steril.

Dificultățile depind de dimensiunea spațiului. În boxele sterile toate operațiile sunt comandate din exterior, în timp ce în sălile sterilizate operatorul pătrunde în interior, astfel cel care lucrează devine sursă de infectare. La aerul sterilizat, să țină seama de condițiile de confort ale operatorului.

Condițiile care trebuie îndeplinite în aceste spații sterile sunt în funcție de produsele ce se fabrică. Condițiile sunt mai puțin riguroase la condiționarea unor pulberi, a unor medicamente care nu sunt mediu de dezvoltare a microorganismelor, şi mai riguroase dacă se înfiolează o soluție apoasă dintr-un produs opoterapic.

Cele mai importante surse de contaminare:

a) atmosfera, ca atare nu este suport pentru microorganisme, dar poate fi contaminată cu particule cu diverşi germeni;

b) operatorul: din pielea, părul sau căile respiratorii ale acestuia;

c) materiile prime: dacă acestea provin din surse naturale infestate fie cu microorganisme, saprofiți, drojdii, ciuperci (materii prime de origine vegetală) sau germeni patogeni sub formă de spori (la cele de origine animală). Cele de sinteză sunt lipsite de microorganisme, dacă se prepară corect şi se păstrează corespunzător.

d). solvenții - apa este sursa de contaminare cu bacterii gram (-) pseudomonas.

e). materiile de ambalaj şi sistemele de închidere necorespunzătoare.

Echipamentul de lucru incorect conceput; surse de praf, pe suprafețele instalațiilor, se depun particule încărcate cu germeni patogeni.

O importanță deosebită o are sterilizarea aerului prin filtrare sterilizantă, cu filtre cu pori de dimensiuni mici, care rețin şi microorganismele mai mici de 1 μm.

Încărcarea cu microorganisme a aerului - există o floră saprofită nepatogenă şi o floră accidentală, de germeni patogeni. Mai periculoşi sunt germenii patogeni existenți în stare de spori: streptococi, stafilococi, bacili Koch, Escherichia, virusuri; aceştia se găsesc mai ales în apropierea oamenilor, iar în aer nu supraviețuiesc mult.

Aceşti germeni sunt transportați de particule solide - praf; cele cu dimensiuni mici, plutesc mai mult în aer. Un alt sistem transportor este reprezentat de picăturile din mucoasele nazale şi faringiene ale oamenilor, de diverse dimensiuni, cele mari sedimentează rapid; cele mici, în atmosferă uscată se deshidratează, transformându-se în mici nuclee seci, care se depun lent şi conțin germeni patogeni.

De aici reiese necesitatea sterilizării aerului, înainte de a fi introdus în cameră. Sterilizarea este precedată de o prefiltrare care opreşte praful şi o mare parte din microorganisme şi se împiedică colmatarea. Prefiltrarea poate fi umedă sau uscată.

Filtrele sterilizante sunt confecționate din: hârtie, celuloză, membrane de celuloză sau vată de sticlă.

Aerul sterilizat prin filtrare este climatizat (temperatură şi umiditate) şi supus radiațiilor U.V..

Introducerea şi circulația aerului se realizeaza prin doua metode:

1. Curgerea convențională - turbulentă, când aerul filtrat este pompat în cameră, pentru a produce o presiune pozitivă. Are o curgere turbulentă, curăță şi îndepărtează particulele ce se depun.

2. Curgerea laminară. În instalațiile de aer, se mişcă în camera aseptica în linii paralele, fără a produce vârtejuri.

Utilizate filtrele absolute - HEPA (Haute Efficacite pour les particoles de l'Aine).

Confecționate din fibre legate cu rezine sau lianți acrilici; inițial din celuloză sau azbest. Azbestul înlocuit cu fibre de sticlă, Filtre Hepa din sticlă, sunt plăci pliante în formă de armonică, incluse în peretele prin care pătrunde aerul.

Apirogenitatea. O condiție de calitate importantă este absența impurităților pirogene.

Ce sunt aceste pirogene? Injectarea unui medicament cu impurități pirogene produce diferite răspunsuri fiziologice ca: eritem la locul de injectare; dureri musculare la picioare şi dorsal; alterarea stării generale, leucopenie şi ridicarea temperaturii mult peste normal; (de unde şi provine şi numele de pirogene - generează căldură).

Aceste fenomene sunt trecătoare, însă la anumiți pacienți, în stare critică, dau şocuri grave.

Pirogenele pot fi produse de: microorganisme, bacterii, ciuperci, chiar şi virusuri. Sunt endotoxine secretate de peretele celular.

Cele mai active provin de la bacterii gram negative. Sunt substanțe macromoleculare, cu greutate moleculară depăşind un milion, de natură lipidică. Acțiunea lor este mărită de proteine şi în special de fracțiunile polizaharidice care măresc solubilitatea fracțiunii lipidice.

Sursele de pirogene din preparatele farmaceutice sunt numeroase:

- de la solvenți, cea mai importantă sursă fiind apa;
- unele substanțe active, în special cele cu apă de cristalizare, cele obținute prin biosinteză;
- unii adjuvanți;
- aparatura folosită la preparare;
- recipiente incorect pregătite şi condiții de stocare necorespunzătoare între preparare şi sterilizare. Distrugerea acestor impurități, odată prezente în preparatele injectabile, este dificilă, fiind termostabile. Nu pot fi îndepărtate prin sterilizare obişnuită, sunt solubile în apă şi nu sunt afectate de bactericidele obişnuite.

Pirogenele sunt nevolatile şi teoretic ar trebui îndepărtate din apă printr-o distilare corect condusă.

Există posibilitatea antrenării de către vapori a unor picături mici de apă care trec în condensat fără a fi supuse vaporizării, atunci când apa care a fost supusă distilării este pirogenă.

Acest fenomen este numit „primaj" şi este favorizat de o fierbere turbulentă, de inexistența obstacolelor în calea vaporilor de apă, care să oprească picăturile sau utilizarea unei ape brute cu o duritate mare.

Trebuie să se controleze calitatea apei brute, iar la o duritate prea mare aceasta trebuie deionizată, cu schimbători de ioni sau chiar prin distilare, pentru că la o concentrație mare de săruri se proiectează apa în exterior (se favorizează primajul).

Alt factor important este reprezentat de construcția aparatului de distilat, care trebuie să aibă un vaporator suficient de mare, pentru ca vaporii să fie produşi cu viteză redusă, evitând fierberea violentă şi micşorând posibilitatea de antrenare a picăturilor de apă.

Suprafața de condensare a vaporilor este astfel proiectată încât să suprime antrenarea picăturilor, colectând şi returnând picăturile mai grele, care conțin apă.

Este utilă instalarea unui deflegmator (obstacol) la ieşirea vaporilor, pe care să se condenseze picăturile de apă.

Asepsia la locul de preparare şi modul de colectare au un rol foarte important în asigurarea calității apei distilate pentru preparate injectabile. Spațiul este sterilizat cu U.V., colectarea apei se face în recipiente sterilizate în prealabil şi care sunt închise etanş după umplere.

Lipsa particulelor insolubile (solutiile). Soluțiile injectabile trebuie să fie limpezi, lipsite de particule insolubile. Se înțelege prin particule insolubile, particule vizibile cu ochiul liber, respectiv: particule de substanță nedizolvate, materiale biologice şi nebiologice cu dimensiuni ce le fac observabile (fibre de celuloză, de azbest, scame, plastomeri, cauciuc, amidon, bacterii şi fungi, etc). Această condiție obligatorie de calitate este asigurată prin operația de ***filtrare***.

Sursele de impurificare a soluțiilor injectabile sunt deosebit de variate: impurități aduse din recipiente, din etapa de închidere a recipientelor, din spațiul de productțe, unele pot apare chiar în timpul conservării sau în momentul administrării.

Dintre impurități cele mai periculoase sunt fibrele de azbest care pot determina apariția cancerului pulmonar, motiv pentru care la ora actuală azbestul este contraindicat pentru operațiile de filtrare ale soluțiilor parenterale.

Pentru prevenirea impurificării preparatelor parenterale se vor lua măsuri la prepararea lor, astfel încât să reducă la minimum prezența impurităților vizibile sau invizibile.

Inocuitatea. Este o condiție de calitate obligatorie pentru preparatele parenterale, fiind absolut necesar ca ele să nu prezinte toxicitate, să fie inofensive pentru organism. Inocuitatea este o condiție esențială pentru substanțele medicamentioase condiționate în preparate parenterale, pentru solvenții folosiți, cât şi pentru substanțele auxiliare. Este o proprietate care depinde de puritatea materiilor prime folosite, care trebuie să corespundă condițiilor de calitate impuse pentru medicamentele sterile: să prezinte puritate chimică, fizică şi microbiologică.

Izotonia. Soluțiile injectabile care intră în contact cu lichidele tisulare după administrare, trebuie să aibă pe cât posibil aceeaşi presiune osmotică cu aceste lichide, pentru a fi compatibile cu eritrocitele din sânge, a fi bine tolerate – nedureroase şi resorbabile.

Presiunea osmotică este una dintre cele patru proprietăți coligative ale soluțiilor, cea mai importantă din punct de vedere farmaceutic (acela care depind de numărul de ioni sau molecule dizolvate într-un anumit volum de soluție, deci depind de concentrația molară).

Compoziția serul sanguin îi conferă o anumită valoare a proprietăților coligative, deci şi a presiunii osmotice (greu de apreciat şi de măsurat) aproape egală cu presiunea osmotică a soluției de clorură de sodiu 9 g‰.

Prin administrarea unei soluții în organism apar o seri de modificări în metabolismul apei şi electroliților, manifestate prin fenomenul de osmoză, în care intervine presiunea osmotică (fig nr.16).

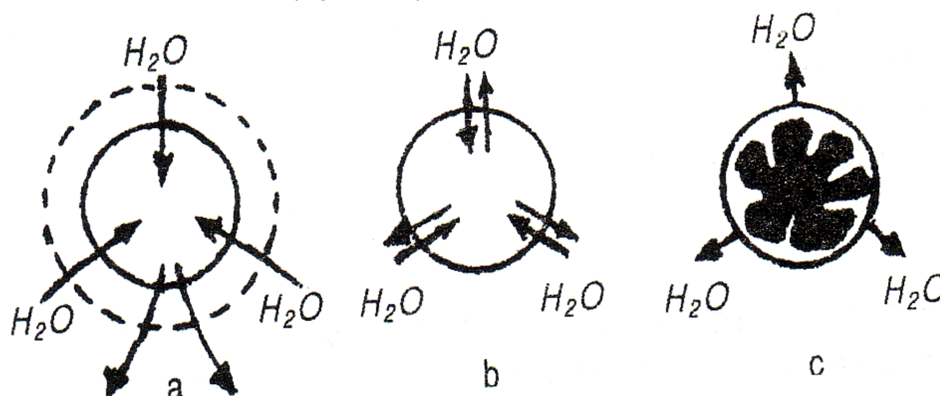


Fig.nr.16. Influența soluțiilor cu presiuni osmotice diferite asupra globulelor roşii (a. soluție hipotonica; b. soluție izotonica; c. soluție hipertonica)

Procesul de osmoză se referă la difuziunea spontană a solventului din soluția cu concentrația mai mică, în soluția cu concentrația mai mare printr-o membrană semipermeabilă ce separă cele două soluții, permeabilă numai pentru solvent cu intenția de a se egaliza concentrația dintre cele două compartimente.

Importanța pe care o are presiunea osmotică în biologia celulară, membranele biologice comportându-se ca membrane semipermeabile, schimbând constituenții cu mediul extern.

Izotonia soluțiilor administrate parenteral sau în contact direct cu mucoasele (oftalmice, pentru spălarea cavităților interne) se va realiza ori de câte ori este posibil.

Condiția de izotonie este importantă în cazul soluțiilor injectabile administrate intravascular.

Apar astfel, termeni izoosmotic şi izotonic. Considerându-se că soluțiile izoosmotice (cu aceeaşi presiune osmotică cu serul sanguin şi mucoasa conjunctivala) sunt şi izotonice, totuşi membranele biologice nu funcționează totdeauna ca membrane semipermeabile, permițând pătrunderea unor particule de substanță dizolvată. Ele sunt permeabile pentru apă şi pentru unele din substanțele dizolvate. În acest caz trebuie să se facă distincție între izoosmotic şi izotonic.

În sens biologic o soluție este izotonică cu serul sanguin atunci când nu modifică dimensiunea şi forma eritrocitelor.

Practic izotonizare se realizează prin aducerea soluției la o concentrație în particule dizolvate, egală cu cea a sângelui.

Soluțiile care au aceeaşi concentrație molară, la o temperatură constantă, aceeaşi presiune osmotică şi acelaşi punct de congelare cu serul sangiun sunt considerate izotonice.

Soluțiile mai diluate, au o presiune osmotică mai mică decât a serului sanguin, sunt soluții hipotone(hipotonice), iar cele care sunt mai concentrate sunt hipertone(hipertonice).

Importanța izotoniei se demonstrează urmărind comportarea globulelor roşii în soluția de NaCl 9‰. În soluția de NaCl 9‰, hematiile nu se modifică deci rămân intacte; plasate însă într-o soluție de NaCl 4‰ vor suferi o mărire de volum – turgescența hipotonică. Pentru a se creea un echilibru, apa din soluție pătrunde în interiorul hematiilor; în final hematiile plesnesc, hemoglobina iese în exterior instalandu-se fenomenul de hemoliză.

Dacă hematiile sunt plasate într-o soluție hipertonă 50‰ de clorură de sodiu; hematiile se aplatizează, se zbârcesc, se crenelează, apa internă trece în exteriorul hematiei, se instaleaza fenomenul de plasmoliză.

Aceste fenomene nu sunt de dorit, recomandându-se ca soluțiile hipotone să se izotonizeze, conform recomandarilor FR X. Este o condiție obligatorie pentru soluțiile administrate i.v. în volume mari; conform FR X izotonizarea este obligatorie pentru soluțiile hipotone administrate în volume de 5 ml sau mai mari.

La soluțiile hipertone nu putem interveni pentru a le izotoniza.

Uneori concentrații izotonice sunt şi izoosmotice. De cele mai multe ori aceste concentrații sunt diferite. Dintre substanțele la care cele două concentrații sunt egale amintim: NaCl în concentratie de 9‰; sorbitolul în concentratie de 5,5‰; lactatul de sodiu la o concentratie de 18‰.

Exista o serie de substanțe care se comportă diferit: clorura de amoniu traversează membrana hematiilor.

Soluția altor substanțe nu exercită nici un fel de presiune osmotică: soluția de uree, de aminofilină, de fenobarbital sodic (indiferent de concentrație).

Sunt substanțe care au o presiune osmotică inferioară la concentrația izotonică calculată teoretic: glucoza care teoretic este izoosmotică cu serul sanguin la 5%, practic este izotonică la 10%.

Alte substanțe acționează asupra permeabilității membranelor hematiilor – hemolitice sau precipită proteinele plasmatice.

Determinarea concentrației izoosmotice a unei soluții prin măsurarea directă a presiunii osmotice este greu de realizat, de aceea presiunea osmotică se evaluează indirect prin determinarea scăderii punctului de congelare, care este o proprietate coligativă a soluției. Se admite că punctul de congelare al plasmei şi cel al soluției de NaCl 9‰ este egal cu $0,52^0$C ($\Delta t = -0,52^0$).

Pentru substanțele care disociază intervine coeficientul de disociere, pentru soluțiile foarte diluate, poate fi egal cu numărul de ioni în care poate disocia substanța.

Metoda de calcul oficializată de farmacopee este stabilită pe baza observațiilor efectuate asupra comportării soluțiilor injectabile cu presiune osmotică diferită față de globulele roşii.

La substanțele care disociază apar coeficienții de disociere:

în doi ioni = 1,5

în trei ioni = 2

în patru ioni = 2,5.

Formula pentru a determina cantitatea de NaCl: c‰ =

$$m=,\frac{0,2308-(ci+c_1i_1+c_2i_2+...)}{i'}M_{r\,0}.$$

Trebuie izotonizată o soluție hipotonă şi trebuie stabilită cantitatea de izotonizant.

Toate aceste metode determină concentrația izoosmotică. Când izoosmoza nu este egală cu izotonia pentru determinarea concentrației izotonice se folosesc metode biologice:

1. *metoda hemolitică* – soluția de studiat se amestecă cu sânge uman defibrinat; după amestecarea cu perle de sticlă, este centrifugat şi se măsoară culoarea lichidului supernatant cu un colorimetru. Culoarea este mai mult sau mai puțin intensă în funcție de gradul de hemoliză produs de soluția hipotonă. Se face o scară etalon cu acest sânge tratat în aceleaşi condiții cu concentrații hipotone diferite de clorură de sodiu.
2. *metoda hematocritului* – constă în determinarea volumului de globule roşii în condiții determinate. Globulele roşii se separă de sânge = bulion sau piure de globule roşii, se ia un anumit volum şi se aduce în 2 eprubete, aducând la acelaşi volum. Într-o eprubetă este plasată plasmă umană; în cealaltă este 1 ml soluție de studiat. După un timp de contact se măsoară volumul ocupat de hematii. Dacă volumul este mai mare decât din eprubeta cu plasmă soluția este hipotonă. Dacă volumul este mai mic soluția este hipertonă. Sunt izotonice NaCl 9‰, glucoza 100‰.

Importanța izotoniei la administrarea i.v. Volume mari de soluții hipotone duc la hemoliză, iar în organism are loc invadarea cu apă, anemie hemolitică, icter hemolitic, anemii, edeme, convulsii.

Administrarea i.v. de soluții hipertone în volume mari dă hiperglicemie, deshidratare celulară, diureză osmotică, pierderea apei şi a electroliților cu deshidratare generală, comă.

Uneori folosim soluții hipertone i.v. deoarece pentru soluțiile izotonice ar fi nevoie de cantități prea mari de apă. Se preferă soluțiile hipertone administrate i.v. lent într-o venă cu debit mare, fluxul sanguin diminuând concentrația.

La administrarea intrarahidiană, soluțiile trebuie să fie izotonice pentru că lichidul cefalorahidian se află în cantitate mică (160 ml), nu poate dilua şi are o circulație (viteză) lentă.

Pentru administrarea i.m. soluția apoasă trebuie să fie uşor hipertonă realizând o exoosmoză, creşte resorbția.

Administrarea s.c. necesită volume mici şi soluțiile pot fi hipo- sau hipertone, deoarece administrate în țesutul gras nu dau senzații nedorite.

Intracutanate – în volume foarte mici 0,1-0,2 ml pentru diagnostic (se introduc toxine pentru a vedea răspunsul). Prin inflamația produsă se vede răspunsul organismului, de aceea soluția trebuie să fie izotonă, pentru ca inflamația să fie determinată de substanța test, nu de hipo- sau de hipertonicitate.

Izohidria. Toleranța. Stabilitatea. Izohidria – ajustarea pH-ului soluțiilor injectabile. Izohidria nu se realizează decât în anumite cazuri. Deci se urmăreşte administrarea soluției injectabile, la acelaşi pH cu lichidele biologice. Acestea (sângele, limfa, lichidul cefalorahidian) au un pH slab alcalin 7,35 – 7,45.

pH-ul are importanță în formularea şi prepararea medicamentelor injectabile, deoarece el condiționează tolerarea de către organism şi în special de către hematii a preparatelor injectabile, precum şi stabilitatea şi deci conservarea şi uneori activitatea preparatelor injectabile.

pH-ul ideal 7,35 – 7,45 adesea nu este compatibil cu stabilitatea unor substanțe active (exemplu soluția injectabilă de epinefrină, stabilă la un pH 3,5 – 4; soluția de acid ascorbic la pH 5 – 6; unii alcaloizi bază precipită dacă pH-ul scade sub 7).

Adesea toleranța şi stabilitatea unui produs variază cu pH-ul şi aceste două calități nu sunt totdeauna maxime la acelaşi pH.

Deoarece uneori, administrarea la neutralitate micşorează stabilitatea, se recurge la un compromis, alegând un pH nu prea greu de tolerat şi care să asigure totodată o stabilitate acceptabilă.

Toleranța organismului la variația de pH este în funcție de prezența sau absența unei substanțe tampon la formulare.

Prin studiu s-a stabilit că țesuturile organismului (în special sângele) posedă o capacitate de tamponare, ce face ca ele să suporte relativ bine preparate injectabile netamponate cu pH variind între 4 şi 10. la extreme, respectiv la pH = 4 şi pH = 10, durerea este lejeră şi trecătoare. La soluțiile tamponate reacțiile sunt diferite; soluțiile injectabile tamponate la un pH nefiziologic sunt mai puțin tolerate decât soluțiile netamponate la acelaşi pH.

S-a demonstrat prin experimentări pe animale stabilirea pragului durerii, pentru soluții tamponate şi netamponate. Țesuturile care au putere de tamponare aduc mai rapid la neutralitate soluțiile injectabile netamponate. Dacă soluția este tamponată cele două sisteme tampon (al soluției şi al țesuturilor) intră în competiție şi

restabilirea neutralității se face mai lent, durerea este mai durabilă, existând riscul de lezare a țesuturilor.

Dacă stabilitatea substanțelor active cere pH nefiziologic, este preferabil să nu se folosească sisteme tampon, ci să se ajusteze pH-ul cu un acid sau cu o bază (soluția injectabilă de adrenalină cu acid tartric sau acid clorhidric; soluția de atropină cu acid clorhidric). Dacă soluția trebuie tamponată, pentru că substanța este foarte sensibilă şi zona de pH de maximă stabilitate este îngustă, se tamponează cu un sistem tampon cu slabă putere de tamponare şi care să acționeze în concentrații mici.

Când nu se pot folosi sisteme tampon, substanța activă este condiționată sub formă de pulbere sterilă, în flacoane unidoză, urmând să se disperseze în momentul folosirii, în apă sau soluții izotonice neutre (NaCl 9‰).

În cazul soluțiilor perfuzabile se evită folosirea sistemelor tampon.

Cel mai utilizat sistem tampon este NaH_2PO_4/ Na_2HPO_4 în diverse proporții, putand ajusta pH –ul la valori intre 5,4 – 8; capacitatea de tamponare este maximă la pH 6,8.

Alte sisteme tampon admise sunt: acid citric/citrat de sodiu, acid acetic/acetat de sodiu, $NaHCO_3$/Na_2CO_3.

În alegerea sistemului tampon se ține seama de compatibilitatea cu alți constituenți ai soluției.

Administrarea i.m. de cantități mici de soluții cu pH slab acid sau slab alcalin, nu prezintă probleme pentru că pH-ul este reglat de sistemele tampon din lichidul interstițial. Dacă se administrează cantități mai mari pot sa apara reactii de intoleranta: senzație de durere, proteinele de la locul de injectare coagulează, formându-se o pungă ce împiedică resorbția.

Organismul tolereaza mai putin soluțiile alcaline.

F.R. X. prevede ca pH-ul preparatelor injectabile să aibă o valoarea care să asigure stabilitatea substanțelor active.

12.3.5. Materii prime

Formularea preparatelor injectabile reprezintă pe langa asigurarea condițiilor de calitate şi stabilirea compoziției acestora. Prin compoziție se înțelege:

1). substanțele active;

2). vehiculele – solvenți (este mai corect vehicul pentru că la suspensii nu are loc solubilizarea substanțelor);

3). substanțele auxiliare (uneori pot lipsi) – substanțe tampon; izotonizanți; stabilizanți chimici – antioxidanți, agenți de chelare sau complexare; conservanți antimicrobieni; agenți de stabilizare sau îngroşare la suspensii; emulgatori la emulsii;

4). ambalajul – recipientele, considerate la injecții tot materie primă (deci recipientele şi sistemele de închidere).

Formula în care se prelucreaza substanțele – forma farmaceutică aleasă – este în funcție de calea de administrare şi de solubilitatea substanțelor active, de volumul de lichid ce poate fi injectat, şi de durata efectului – de răspunsul terapeutic urmărit.

1. Substanțele medicamentoase – toate substanțele utilizate la prepararea medicamentelor injectabile trebuie să îndeplinească condițiile prevăzute de farmacopee şi/sau de normele de caliate în vigoare, respectiv să prezinte puritate maximă din punct de vedere chimic, fizic şi microbiologic.

Pentru anumite substanțe medicamentoase F.R. prevede sorturi comerciale cu exigențe deosebite, care fie sunt înscrise în monografii separate, fie la monografia substanței respective se menționează că trebuie să îndeplinească anumite condiții. O astfel de substanta este glucoza, în monografia căreia se precizează că la soluțiile injectabile glucoza să fie lipsită de impurități pirogene.

Substanțele trebuie condiționate în recipiente şi ambalaje care să asigure atât stabilitatea fizico-chimică, cât şi evitarea impurificării cu alte substanțe sau microorganisme. Prezența unor impurități ce n-au importanță în administrarea per os creează dificultati la prepararea soluțiilor injectabile. Astfel sulfatul de magneziu, la administrarea perorală poate conține urme de fier, dar în soluțiile injectabile acestea pot duce la colorarea soluției în timpul sterilizării la cald, fiind deci interzisă prezența urmelor de fier în acest caz.

Impuritățile ce dau colorații prin descompunerea substanțelor active se pot întâlni la: glucoză, acid ascorbic, care la sterilizare se degradează şi se colorează. Urmele de oxalat de calciu din gluconatul de calciu dau precipitate în timpul sterilizării.

Carbonatul disodic prezent peste o anumită limită în carbonatul acid de sodiu face ca acesta să nu poată fi utilizat la perfuzii (determinand un pH prea alcalin).

Prezența impurităților în preparatele opoterapice – albuminele care acționează ca sensibilizante pot flocula în timp.

Importanța impurităților biologice (microorganisme, fungi, levuri, virusuri sau produsele lor de metabolizare - substanțe pirogene). F.R. X le numeşte impurități pirogene şi prevede controlul lor(acid ascorbic, clorhidrat de dopamină – soluție concentrată şi diluată, glucoză, trinitrat de gliceril– soluție concentrată şi diluată, heparină sodică, hidroxiprogesteron caproat, piracetam, clorhidrat de procaină).

Produsele chimice de sinteză sunt obținute fără impurități pirogene, în timp ce produsele de origine biologică – antibiotice, glucoză, gluconat de calciu, heparina, aminoacizii, care se pretează la dezvoltarea microorganismelor, pot conține impurități pirogene.

În special sunt impurificate cu substanțe pirogene cele care conțin apă de cristalizare (glucoza $\cdot 1H_2O$), levulinat de calciu, gluconat de calciu $\cdot 1H_2O$.

Înainte de folosirea substanțelor higroscopice sau delicvescente (cele care absorb apă din atmosferă) se recomandă uscarea acestora şi păstrarea în condiții corespunzătoare. Se preferă utilizarea substanțele anhidre pentru a asigura un dozaj

corect, iar pentru a evita subdozajul substanțele higroscopice şi delicvescente se usucă la etuvă.

Ori de câte ori este posibil substanțele medicamentoase trebuie să fie livrate în cantități mici, iar la preparare se recomandă să fie folosită toată cantitatea din flacon.

2. Vehiculul sau solventul trebuie să fie inert din punct de vedere farmacologic, netoxic, compatibil cu sângele, nesensibilizant, neiritant.

Condițiile de calitate pe care trebuie sa le indeplineasca solventii sunt:

- să mențină solubilitatea substanțelor active în timp;
- sa mentina stabilitatea din punct de vedere chimic şi fizic;
- să nu fie afectat de variații de pH;
- să nu interacționeze cu acțiunea terapeutică a substanței active.

Se impune o testare atentă a lipsei de toxicitate, puritate şi a lipsei de acțiune farmacologică proprie înainte de folosire.

Apa este vehiculul ideal pentru cele mai multe medicamente injectabile. Este perfect suportată de organism, are putere de dizolvare mare, dizolvă un număr mare de substanțe active, asigură o resorbție şi o acțiune rapidă a substanțelor dizolvate şi este economică – apa fiind cel mai economic solvent.

Conform F.R. X pentru prepararea medicamentelor parenterale se foloseste „Apa distilată pentru preparate injectabile”. Se obține din apa potabilă folosindu-se pentru distilare un distilator din sticlă neutră, din cuarț sau inox. Se recomandă o utilizare corectă a distilatorului pe parcursul procesului de obținere a apei distilate.

Colectarea şi conservarea se face astfel încât să se prevină orice fel de contaminare.

Conform F.R. X apa distilată pentru preparate injectabile trebuie să corespundă monografiei „Aqua destillata ad iniectabilia”. Această monografie conține în plus față de monografia „Aqua destillata” următoarele prevederi: aspect limpede, practic lipsită de impurități în suspensie, absența impurităților pirogene. Un control al sterilității este obligatoriu la apa distilată utilizată la prepararea aseptică a unor soluții injectabile, la dizolvarea pulberilor sterile pentru preparate injectabile, sau pentru diluarea preparatelor concentrate pentru administrare parenterală.

Apa distilată care este păstrată timp îndelungat după recoltare, fără precauții speciale de conservare, se contaminează, fiind mediu prielnic pentru microorganisme.

Dacă apa distilată nu este folosită în interval de 4 ore de la distilare, se poate steriliza cu căldură sau U.V. păstrând-o corespunzător. Dacă apa distilată proaspăt colectată se păstrează în flacoane ermetic închise la o temperatură de 8-10^{0}C poate fi conservă 24 de ore.

Este preferată apa bidistilată, care se obține prin redistilarea apei distilate în prezență de $KMnO_4$ în mediu alcalin sau $K_2Cr_2O_7$ în mediu acid. Substanțele

organice din apă sunt oxidate şi transformate în produşi stabili neantrenabili prin distilare.

Alte impurități care nu trebuie sa existe în apa distilata pentru soluții injectabile sunt ionii metalici. Apa distilată trebuie să se prepare în distilatoare de sticlă (de borosilicat), de cuarț sau metale speciale, acoperite cu staniu sau oțel inoxidabil special cu proporții diferite de crom, nichel, cobalt.

Distilarea nu elimină gazele dizolvate în apă, în special CO_2. În unele cazuri aceste gaze pot afecta stabilitatea soluțiilor injectabile care conțin barbiturice, sulfamide, aminofilină, solubile numai în mediu alcalin; la dizolvarea lor în apă distilată cu H_2CO_3 sau CO_2 poate precipita acidul respectiv sau teofilina.

În alte cazuri oxigenul din apă poate afecta substanțele sensibile la oxidare: feniramina, clorfeniramina, promazina, clorpromazina, acidul ascorbic, fenilefrina.

Eliminarea acestor gaze se realizează prin fierberea apei distilate timp de 10 minute înainte de utilizare şi răcirea ei în vas acoperit (pentru a evita redizolvarea lor), iar pentru cantități mari, prin barbotarea în apă distilată a unui gaz inert(azot pur) care elimină gazele dizolvate.

Apa distilată nu poate fi folosită în cazul:

- substanțelor active sensibile la hidroliză, mai ales în timpul sterilizării formându-se produşi mai puțin activi, inerți sau toxici;
- unei solubilități reduse în apă a unor substanțe active, când se impune folosirea altor solvenți.

Alte vehicule prevăzute F.R. X. şi folosite la prepararea soluțiilor injectabile sunt uleiul de floarea soarelui şi alți solvenți neapoşi miscibili sau nemiscibili cu apa.

Selectarea solventului se efectuează în funcție de capacitatea sa de dizolvare sau solubilizare, de polaritate, miscibilitatea cu apa, de vâscozitate, stabilitate, toxicitate şi acțiune fiziologică proprie.

Unii solvenți sunt nemiscibili cu apa: uleiuri vegetale, esteri organici; alții sunt miscibili cu apa în orice proporție şi sunt utilizați în amestec cu aceasta.

Această solubilitate sau miscibilitate cu apa, influențează deosebit difuziunea medicamentelor injectabile şi viteza lor de acțiune.

Vâscozitatea unor solvenți: uleiuri vegetale, unii polimeri cu masă moleculară mare – PEG-uri, face medicamentul injectabil mai dureros la administrare şi întârzie cedarea substanțelor active. Sunt avantajoşi la preparatele cu acțiune întârziată.

Solvenții neapoşi prezintă un avantaj în asigurarea stabilitatii soluțiilor fiind mai greu invadați de microorganisme.

Din punct de vedere chimic solvenții neapoşi sunt mai puțin reactivi, mai putin toxici. Pentru produşii de sinteză trebuie verificată absența produşilor secundari toxici.

Cea mai importantă este acțiunea fiziologică proprie. Nici un alt solvent, în afară de apă, nu răspunde în totalitate următoarelor condiții:

- lipsă de toxicitate;
- tolerabilitate perfectă;

- rezorbție bună;
- lipsa de acțiune fiziologică proprie.

Majoritatea solvenților nu sunt folosiți singuri ci în asociere cu apa.

Solvenți neapoşi miscibili cu apa

Alcoolul etilic este folosit numai atunci când alte metode de preparare sunt impracticabile. Nu se foloseşte singur ci asociat în proporții mici cu apa şi alți solvenți miscibili cu apa, uşurând dizolvarea următoarelor substanțe active: digoxina, ergotamina, fenitoina.

Dintre dezavantaje amintim:

- acțiune fiziologică proprie;
- senzație de durere;
- deteriorarea țesuturilor la folosirea neatentă.

Deoarece în concentrații mari precipită proteinele, nu se folosesc soluții concentrate; se recomandă ca înainte de administrare să fie diluate – injecție de melfalan cu alcool de 95^c, se diluează la administrare cu apă sau soluție de clorură de sodiu 9‰.

Esterii alcoolului etilic - acetat de etil sau lactat de etil. Au aceleaşi proprietăți cu alcoolul.

Dintre polioli, cei mai folositi sunt: 1-3 şi 1-2 propan-diolul.

Propilenglicolul este cel mai puțin toxic; în proporție de 40% propilenglicol, alături de 10% alcool etilic şi apă tamponată, sau soluție tamponată la pH = 7, este un solvent potrivit pentru a obține o soluție injectabilă de digoxină, administrată fără diluare, fata de soluția de digoxină preparată cu alcool de 70^c care se administrează i.v. după diluare.

Propilenglicolul singur este folosit ca solvent pentru o soluție stabilă de fenobarbital 10% (F.R. X.).

Se poate steriliza la 100^0C fără descompunere.

Este relativ netoxic, fiind rapid metabolizat şi eliminat. La administrarea i.m. sau s.c. cauzează iritații severe la locul de administrare, de aceea se asociază cu anestezice – alcool benzilic.

PEG fluizi sunt utilizați în asociere cu alți solvenți hidrofili, pentru a micşora viteza de hidroliză a derivaților barbiturici, cloramfenicolului, rezerpinei.

Sunt netoxici, dar se pot descompune în formaldehidă la sterilizare.

Glicerina este folosită mai rar, pentru a mări capacitatea de dizolvare a apei; soluțiile respective se administreaza numai i.m. Nu trebuie folosita intr - o proporție mai mare de 30%; proporția optimă este de 5% fiind cea mai bine tolerată şi mai stabilă. Este folosită pentru condiționarea unor glicozide.

Glicofurolul este eter al polietilenglicolului cu alcoolul tetrahidrofurfurilic. Nu este toxic, în amestec cu apa 10% până la 40%. Folosit la prepararea soluțiilor injectabile cu anestezice: novocaina, xilina sau cloramfenicol.

Alcoolul benzilic este miscibil cu apa şi uleiurile vegetale (solvenți apolari). Măreşte coeficienul de solubilitate al unor substanțe în apă şi în uleiuri, asigurând o bună stabilitate; este antiseptic, cu acțiune anestezică proprie. Se foloseste pentru obtinerea soluțiilor injectabile de moruat de sodiu, cu acțiune sclerozantă.

Solvenți nemiscibili cu apa

Din acest grup se folosesc uleiurile vegetale, esterii sau eterii(de sinteză) - oleat de etil, miristat de izopropil, benzoat de benzil.

Uleiurile vegetale sunt uleiuri fixe, cel mai folosit fiind uleiul de floarea soarelui. Conform FR X se foloseşte uleiul neutralizat cu indice de aciditate de cel mult 0,2 şi sterilizat la etuvă, la 140-160^{0}C timp de 2 sau 3 ore.

Alegerea vehiculului neapos, nemiscibil cu apa se face în cazurile când substanța activă este solubilă numai în ulei, insolubilă în apă, sau când se urmăreşte o viteză de resorbție mai mică, deci obtinerea unor preparate cu acțiune prelungită.

Soluțiile uleioase se resorb mai greu decât soluțiile apoase, iar suspensiile uleioase au cea mai mică viteză de resorbție; acțiunea este cea mai lentă.

Se administrează numai i.m. cu mare atenție, pentru că la absorbție incompletă dau flegmoane. Administrate s.c. dau iritații locale, iar i.v. dau embolii pulmonare.

Se mai folosesc: uleiul de arahide, măsline, migdale, soia, germeni de porumb, ulei de ricin – care este mai vâscos, se resoarbe uşor şi este bine tolerat.

Uleiurile nu sunt medii de dezvoltare a microorganismelor, dar pot conține totuşi agenți antimicrobieni.

Nu trebuie să conțină: ulei de parafină, parafină, peroxizi (care determină râncezirea), acizi sau alte impurități.

Oleatul de etil este cel mai folosit, fiind mai puțin vâscos ca uleiul. Este administrat mai uşor, mai ales iarna, dar micşorează efectul retard, se poate oxida uşor; trebuie folosit un oleat de etil lipsit de peroxizi.

Folosit pentru soluția injectabilă cu vitamina A, vitamina D, progesteron.

Deşi mai puțin suportați ca apa, pentru substanțele insolubile în apă, se preferă soluții uleioase, în loc de suspensii apoase, pentru că se realizează mai uşor dozajul exact, rezorbție mai regulată şi stabilitate mai mare.

3. Substanțele auxiliare (Aditivi sau adjuvanți). Sunt substanțe folosite pentru îmbunătățirea sau menținerea calității medicamentelor injectabile.

Asigurarea tolerabilității, stabilității fizico-chimice şi microbiologice a preparatelor injectabile se realizează utilizând substanțe cu rol de:

- solubilizanți;
- izotonizanți;
- corectori de pH;
- stabilizanți chimici;
- conservanți;

- agenți de suspensie;
- emulgatori, etc.

Solubilizanții sunt acele substanțe care măresc coeficientul de solubilitate.De exemplu, folosirea benzoatului de sodiu pentru solubilizarea cafeinei(Solutia injectabila de cafeina şi benzoat de sodiu), levulinatul de calciu(din Soluția injectabilă de gluconat de calciu).

Izotonizanții aduc soluția injectabilă la o presiune osmotică egală cu cea a serului sanguin, mărind astfel tolerabilitatea preparatelor, respectiv starea de confort a pacientului. Cei mai folosiți sunt clorura de sodiu şi glucoza.

Corectorii de pH se folosesc pentru corectarea pH-ului şi sunt substanțe fiziologic compatibile cu calea de administrare cât şi cu substanțele active şi solvenții şi au o capacitate de tamponare suficientă, în zona de pH ce trebuie respectată. Se folosesc acid acetic, acid citric, acid lactic, acid tartric, acid fosforic, asociați cu sărurile alcaline respective astfel: acid acetic/acetat de sodiu, acid citric/citrat de sodiu, fosfat disodic/fosfat monosodic.

Sistemele tampon evită degradarea chimică a unor substanțe active la un anumit pH.

Sistemul tampon trebuie să aibă capacitate de tamponare cât mai redusă pentru a nu influența sistemele tampon ale organismului, în momentul administrării.

Stabilizanții chimici sunt în principal:

1. antioxidanții – substanțe cu potențial redox mai mic decât al substanței sensibile la oxidare;
2. agenți de chelatare – care complexează urmele de metale grele;
3. substanțe sinergice care potențează acțiunea antioxidanților sau agenților de chelatare; substanțele sinergice sunt acizi cu multe grupări OH;
4. gazele inerte N_2 sau CO_2 ce înlocuiesc oxigenul dizolvat în soluție şi pe cel din spațiul de deasupra soluției din recipient.

Conservanții sunt substanțele care opresc dezvoltarea microorganismelor din preparatele injectabile.

Termenul de conservant nu-i limitat, referindu-se la orice substanță care întârzie sau împiedică degradarea fizică, chimică sau biologică a unui preparat (deci intră şi corectorii de pH şi stabilizanții chimici). Conservanții antimicrobieni sau agenți antimicrobieni, se adaugă în preparatele condiționate în recipiente multidoze (care pot fi invadate cu microorganisme la prelevări repetate de doza) sau la preparate ce nu pot fi sterilizate prin metodele clasice(au substanțe termolabile).

Formele farmaceutice ce nu permit sterilizarea sunt reprezentate de suspensii şi emulsii.

Nu sunt lipsiți de acțiune proprie, pot fi toxici şi conform Farmacopeei, nu se adaugă agenți antimicrobieni în cazul preparatelor injectabile ce se administrează în volume mai mari de 10 ml, indiferent de calea de administrare, fiind interzişi la preparatele administrate intracisternal, peridural, intrarahidian, intracardiac, intraocular – indiferent de volumul administrat.

Agenții de suspensie utilizați de obicei sunt macromolecule de semisinteză: metilceluluza, carboximetilceluloza sodică sau stearatul de aluminiu, ca agent de gelificare tixotrop, alături de umectanți de tipul polisorbaților sau span-urilor.

Macromoleculele sunt folosite pentru a mări vâscozitatea preparatelor iar umectanții favorizează umectarea pulberilor hidrofobe.

Emulgatorii se folosesc pentru obținerea emulsilor injectabile de tip U/A: lecitina sintetică, fosfatidele din soia, fracțiunea fosfolipidică din gălbenuşul de ou, plus substanțele tensioactive – polisorbați sau pluronici (amestec de polimeri ai oxidului de etilen cu oxid de propilen).

4. Recipiente şi sisteme de închidere. Nu intră în formularea propriu-zisă. Recipientele sunt materii auxiliare de primă importanță, după unii reprezintă o parte integrantă a formulării preparatelor injectabile, deci sunt considerate o componentă, deoarece nu există un recipient care să nu afecteze conținutul, mai ales dacă este soluție apoasă.

În majoritatea cazurilor soluțiile fiind sterilizate la cald, recipientele pot suferi modificari importante datorită cedării în soluția injectabilă a unor substanțe solubile sau de particule insolubile, din materialul din care sunt fabricate.

La alegerea lui se va ține seama de compoziția materialului, recipientului, compoziția preparatului ce se condiționează şi de tratamentul la care preparatul injectabil este supus pentru sterilizare.

Alegerea se face şi în funcție de volumul ce trebuie condiționat, de modul de administrare şi de posibilitățile de fabricație.

Condițiile esentiale pe care trebuie sa le indeplineasca recipientele folosite pentru condiționarea preparatelor injectabile sunt:

- să nu afecteze conținutul;
- să suporte temperaturile şi presiunile mari din timpul sterilizării;
- să protejeze medicamentele de factorii externi: lumină, umiditate, aer, etc;
- să permită examinarea conținutului, detectând schimbările ce-l fac inutilizabil;
- să fie destul de ieftin, pentru a fi înlăturat după folosire, sau uşor de curățat în cazul reutilizări (la flacoane).

Cele mai importante recipiente: fiolele, flacoanele de sticlă şi recipientele de material plastic.

Fiolele sunt recipiente de sticlă, cu pereți subțiri, de formă cilindrică, sau mai rar alte forme, terminate cu o prelungire la unul sau ambele capete, care se închid prin topire şi sudare. Sunt ermetic închise, conținând o singură doză, având capacitatea de 0,5 – 50 ml (cea mai folosită este cilindru cu fundul plat).

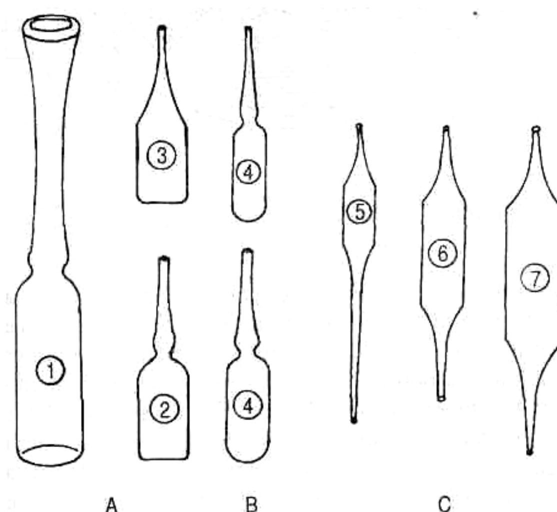


Fig.17. Tipuri de fiole

Fiolele de tip A au gâtuitura ce limitează impurificarea şi este şi locul de tăiere al fiolei.

Fiole de tip B – au fundul rotund, sunt folosite pentru condiționarea suspensiilor injectabile; fundul rotund uşurează aspirarea cu acul de seringă.

Fiole tip C, cu 2 prelungiri, deschise la ambele capete sunt utilizate pentru condiționarea preparatelor buvabile (vitamina D, vitamina A + D).

O caracterisitca importanta a fiolelor este **capacitatea**.

Fiolele standardizate au capacitatea de 1 ml, 2 ml, 5 ml, 10 ml şi 20 ml mai rar de 50 ml.

Capacitatea nominală se referă la volumul de lichid ce va fi administrat. Volumul real este ceva mai mare, pentru că au loc pierderi la aspirare în seringă (1 ml = 1,1 ml).

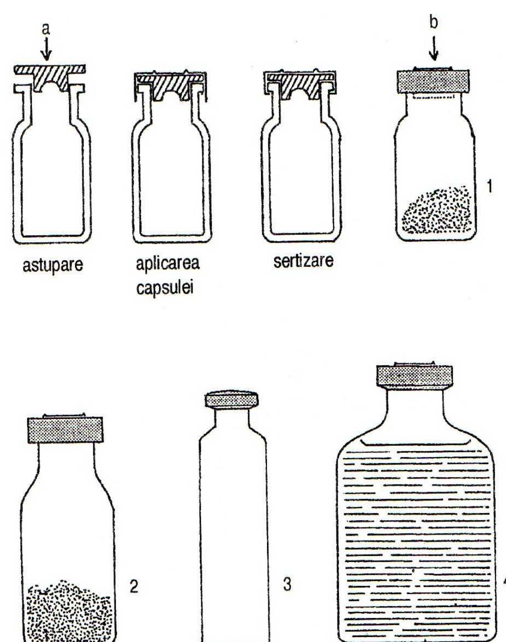


Fig.nr.18. Tipuri de flacoane

Recipiente multidoză sunt flacoane de sticlă mici prevăzute cu dop de cauciuc (a), care este fixat ermetic(sertizare) cu ajutorul unei capsule metalice de aluminiu (b). Au o capacitate de 1 – 20 ml, foarte rar chiar 50 ml. Se folosesc pentru condiționarea pulberilor liofilizate, a comprimatelor pentru soluții sau suspensii injectabile, care se prepară „ex-tempore” şi a preparatelor injectabile multidoze sub formă de soluții.

Flacoane multidoze pentru preparatele injectabile sunt de mai multe tipuri;

1,2 – flacon tip antibiotic;

3 – tub multidoze (insulină);

4 – flacon multidoze 50 ml;

Materia primă pentru fiole este sticla, care din punct de vedere chimic este formată dintr-un amestec complex de silicați sau borosilicați de sodiu, potasiu, calciu, aluminiu, complex sau alte metale.

Sticla trebuie să fie amorfă, obținută din răcirea amestecului topit de substanțe anorganice. Se obtine din SiO_2 cu cantități variabile de alți oxizi.

Funcție de rezistența hidrolitică pe care o prezintă, sticla se clasifică în patru grupe:

1. **tipul I**: sticla neutră sau boro-silicat, cu rezistență hidrolitică înaltă;
2. **tipul II**: sticla silico-sodico-calcică tratată la suprafață cu rezistență hidrolitică înaltă;
3. **tipul III**: sticla silico-sodico-calcică obişnuită cu rezistență hidrolitică moderată;
4. **tipul IV**: sticla silico-sodico-calcică obişnuită cu rezistență hidrolitică joasă.

Pentru medicamentele parenterale se pot utiliza numai primele trei tipuri de sticlă diferențiat:

- pentru fiole se foloseste - tipul I – pentru ca nu cedează ioni în soluțiile apoase (conține acid boric, silicat de aluminiu, borați de aluminiu, calciu, magneziu). Are un coeficient de dilatație termică mic. Poate fi utilizat şi pentru flacoanele de perfuzii care pot fi recuperate şi supuse mai multor sterilizări prin autoclavare;
- pentru flacoanele de soluții perfuzabile - care nu sunt destinate a fi recuperate, se indică sticla tipul II tratată la suprafață;
- sticla sodo-calcică de tipul III, cu rezistență hidrolitică moderată se utilizează numai pentru divizarea şi condiționarea pulberilor destinate a fi injectate după dizolvarea ex-tempore;

Rețeaua structurii de bază a sticlei formată dintr-un tetraedru al SiO_2, când avem şi anhidridă borică, oxidul de bor, intră în această rețea alături de SiO_2, ceilalți oxizi nu posedă această calitate, ei fiind legați foarte slab în interstițiile rețelei, deci au un anumit grad de libertate – de mişcare, ce le permite să migreze.

Oxizii migratori pot trece în soluție, în timpul sterilizării la cald aceasta ducând la creşterea pH-ului cu efect nefavorabil asupra stabilității unor substanțe active.

Pentru a evita migrarea ionilor alcalini se recomandă sticla specială: sticla de tip I sau sticla de borosilicat, neutră în toată masa, care cedează o mică proporție de

alcalii la sterilizare şi sticla tip II sau sticla ordinară – sodo-calcică cu oxid de sodiu şi oxid de calciu, dar tratată la suprafață.

Pentru aceasta flacoanele de sticlă sunt supuse în interior unui tratament special cu anhidridă sulfuroasă, care transformă ionii alcalini de la suprafață în sulfați solubili, eliminați la spălări repetate cu apă distilată. Rămâne astfel la suprafață un strat de de SiO_2 fără ioni alcalini.

Putem înlocui anhidrida sulfuroasă cu sulfat de amoniu pulbere.

Sticla neutră (borosilicat, tip I) poate suferi un tratament termic agresiv, fără să cedeze alcalinitate; are cantități mici de oxizi de sodiu şi calciu, are rezistență chimică mare şi coeficient termic de expansiune scăzut. Dezavantajul este dat de valoarea sa de pret de cost ridicat, se prelucrează greu.

Sticla sodo-calcică tratată(de tip II) se topeşte la o temperatură mai mică. Dezavantajul consta în faptul ca la un tratament termic agresiv(în timpul sterilizarii se poate altera stratul superficial neutralizat) deci nu se poate folosi decât o singură dată.

Sticla tip III sau ordinară, netratată, sodo-calcică este folosită numai pentru condiționarea preparatelor cu lichide complet anhidre ca vehicul, sau pentru condiționarea substanțelor solide, anhidre, în flacoane unidoză care se dizolvă sau se suspendă înainte de utilizare – antibiotice (în absența apei ionii nu migrează).

12.3.6. Tehnologia de fabricare a medicamentelor parenterale

Pentru realizarea unor medicamente parenterale corepunzatoare trebuie sa tine seama de masurile care trebuiesc luate pentru a evita contaminarea chimica, fizica şi micrtobiologica atat a materiilor prime cât şi a produsului finit în timpul prepararii dar şi a depozitarii şi expeditiei.

In acest sens, atat în spatiile de productie cât şi în laboratoarele farmaciilor de spital, trebuie sa existe cateva compartimente distincte şi anume:

1. **compartimentul de recepție şi depozitare** al materiilor prime: substanțe active, recipienți de condiționare, ambalaje. Are mai multe încăperi, care trebuie să corespundă condițiilor de calitate cerute de FR.

2. **compartimentul de curățire**, rezervat operațiilor de spălare a fiolelor şi flacoanelor, precum şi a dispozitivelor de închidere şi ustensilelor. Acest compartiment prevăzut cu spălătoare de capacitate mare,din inox; cu instalații cu jeturi puternice de apă şi sistem de evacuare a apelor de spălare.

3. **compartimentul de preparare**, unde se face dizolvarea, completarea la volum, filtrarea; în altă încăpere se face umplerea recipientelor şi închiderea lor. Exigența de curățenie este mult mai ridicată decât în compartimentul de curățire.

4. **compartimentul de sterilizare**, în care se află autoclave mari, perfecționate cu sistem de control, funcționând cu vapori de apă supraîncălziți furnizați de un generator amplasat în altă clădire.

5. **compartimentul de control organoleptic** pentru aspectul – claritatea soluției.

6. **compartimentul de finisare**, în care se face ştampilarea fiolelor sau aplicarea de etichete şi ambalarea fiolelor în cutii de carton – operație numită şi condiționare secundară.

7. **compartimentul de carantină sau de depozitare şi expediție** care este necesar în unitățile mari în care stau până primesc certificatul de calitate, urmărindu-se în special pirogenitatea.

Toate compartimentele trebuie să corespundă normelor tehnico-sanitare; proiectate astfel încât trebuie să evite contaminarea.

Principalele operații de pregătire a medicamentelor parenterale se vor succede intr-un flux tehnologic continuu.

Fazele principale în tehnologia de obtinere a medicamentelor parenterale sunt: pregătirea fiolelor şi flacoanelor; prepararea soluțiilor injectabile - aceste două faze realizandu-se concomitent. Următoarele faze se succed: umplerea şi închiderea fiolelor, numită şi înfiolare sau condiționare primară; sterilizarea soluțiilor înfiolate; controlul închiderii fiolelor; controlul vizual al conținutului; condiționarea finală, care se referă la ambalare sau întâi signarea fiolelor şi apoi ambalarea.

Se efectuează un control final precum şi control pe tot parcursul procesului de fabricație.

1. Pregătirea fiolelor

Fiolele vor fi supise unor operatii riguroase de curatire inainte de sterilizare.

Ele pot fi aduse închise sau deschise la vârf.

Pentru cele închise prima operație este cea de tăiere, care se realizeaza cu pile de carboround sau de oțel.

Fiolele trebuie tăiate la acelaşi nivel, fără zimți pentru ca se pot produce particule fine de sticlă, care datorită vidului, sunt aspirate în interior, fiind greu de îndepărtat.

Fiolele care vin cu gâtul deschis trebuie spălate. în industrie se spalarea se realizeaza cu ajutorul suprapresiunii sau vidului.La fel se spală şi flacoanele.

Spalarea fiolelor şi flacoanelor este necesara pentru indepartarea impuritatilor mecanice şi pentru a reduce alcalinitatea sticlei.

Sunt pregatite în mod corespunzator şi dopurile de cauciuc şi capsulele metalice din aluminiu.

2. Inscripționarea (signarea) consta în imprimarea fiolelor sau flacoanelor cu un text care sa cuprinda:

- denumirea preparatului;
- concentrația soluției;
- conținutul în volum (uneori);

- numărul şarjei;
- modul de administrare;
- marca fabricii producătoare;
- termenul de valabilitate.

Inscriptionarea se poate efectua automat şi cel mai adesea dupa sterilizare.

Se poate face inscriptionarea şi înainte de umplere, pentru a se evita confuziile dar trebuie folosit un tuş de calitate care să reziste la sterilizare.

Se foloseşte cerneală litografică cu diverse culori în funcție de produs şi de calea de administrare. Astfel,

- Roşu - pentru medicamente foarte active şi toxice (Separanda şi Venena);
- Albastru - pentru medicamente administrate obişnuit, i.m. şi s.c.;
- Verde - pentru medicamente administrate strict i.v.;
- Negru – pentru produse veterinare.

Pentru fiolele colorate se foloseşte cerneală albă sau galbenă pentru vizualizare. Se mențin în casete şi se mențin la 180-200^{0}C pentru fixarea cernelii.

3. Prepararea soluțiilor injectabile

Se realizează prin dizolvarea substanțelor active, eventual a substanțelor auxiliare în apă distilată sau în solventul respectiv, în ordinea indicată în fişa de fabricație, ținandu-se seama de solubilitatea acestora. Dizolvarea se face la rece sau la cald, într-un volum mai mic de solvent, luand în considerare solubilitatea; după dizolvare se aduce la volumul final cu restul de solvent (metnionam ca prepararea şi exprimarea concentratiilor în substanta activa se face în unitati m/V).

Se completează la volum pentru că administrarea se face tot la volum. Uneori completarea se face la greutate ținând seama de raportul masă/volum(densitate). Completarea la greutate se face la soluțiile care se prepară la cald.

Filtrarea se realizeaza prin materiale filtrante folosind filtre poroase(din sticlă) sau membrane filtrante. Se realizeaza fie sub presiune, fie sub vid pentru volume mari. Se poate utiliza şi metoda de filtrare cu aer sub presiune sau pentru soluții cu substanțe uşor oxidabile se realizeaza în atmosfera de dioxid de carbon sau azot.

Prepararea şi filtrarea se efectueaza în vase mari de sticlă neutră sau de oțel inoxidabil, la cald folosindu-se vase cu manta pentru încălzire şi ventilatie de admisie şi evacuare a soluției.

După filtrare, operatie realizata în circuit închis, soluția se aduce în recipiente cu inchidere etanş şi este adusă în încăperea de umplere şi închidere a fiolelor.

4. Repartizarea în recipiente (fiole şi flacoane)

Pentru a repartiza medicamentele parenterale în recipiente se folosesc două metode: umplerea unitară, aplicată atât la fiole cât şi la flacoane şi respectiv, umplerea colectivă, numai pentru fiole, cu ajutorul vidului.

- În industrie se folosesc maşini care fac umplerea şi închiderea recipientelor.

Recipientele uscate şi sterilizate, trecute pe o bandă transportoare şi introduse într-un buncăr de alimentare aranjate în grupe de câte trei în celule de material plastic şi plasate în lanțul transportor care le aduce în dreptul acelor prin care vine soluția, apoi aduse în dreptul acului voltaic, care realizează închiderea.

La maşină este adusă şi soluția filtrată, condiționată în flacoane mari, sub presiune, care au şi un filtru pentru ultima filtrare a soluției.

Deci soluția adaptată la maşină, într-o seringă dozatoare din sticlă, material plastic sau inox, care acționează ca o pompă aspiratoare-respingătoare, dintr-un piston cu un anumit spațiu. Vasul vine în legătură cu un ac, se face vid, soluția fiind aspirată (un anumit volum) în acest spațiu, apoi prin împingerea pistonului şi creând presiune, lichidul deschide clapeta şi prin ac ajunge în fiolă. Se scoate acul, fiola se deplasează, pistonul coboară, creând vid, altminteri picătura de lichid rămâne pe ac, se închide clapeta (fig.nr.19).

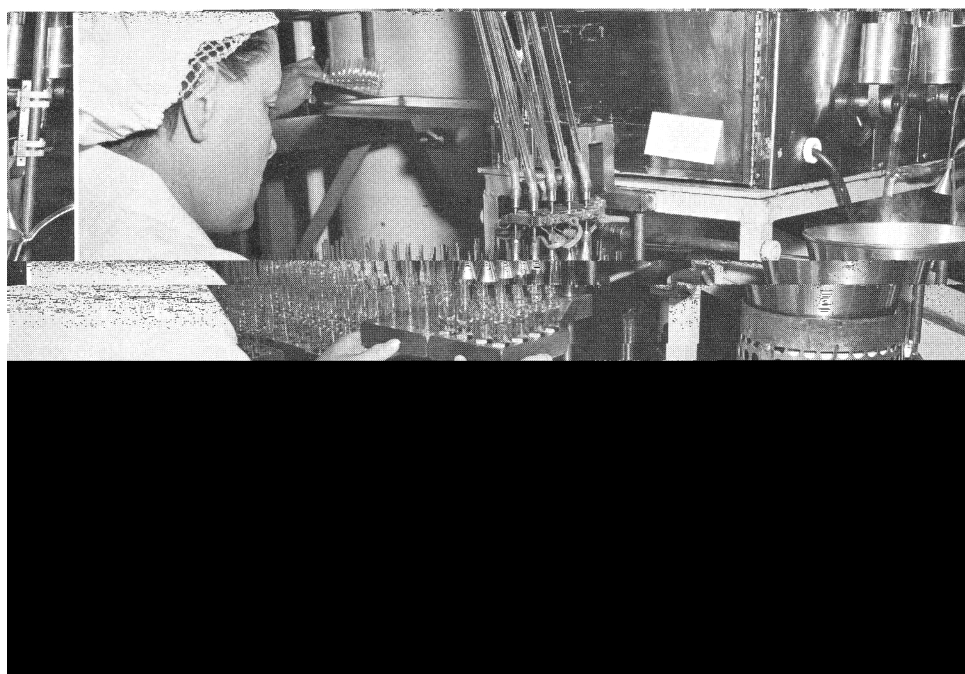


Fig.nr.19. Umplerea unitară a fiolelor

Pentru soluțiile ce contin substanțe sensibile la oxidare, există trei ace prin care se introduc: gaz inert (azot sau dioxid de carbon); apoi se introduce soluția injectabilă (la alte instalații se fac concomitent).

După umplere, urmează închiderea cu arc voltaic şi cu un cleştişor vârful topit este încins (fig.nr.20); apoi sunt transportate şi sunt incluse în casete pentru sterilizare.

Fiolele trebuie să aibă deschidere largă, pentru a putea introduce acul ce aduce soluția.



Fig.nr.20. Închiderea fiolelor

- Umplerea colectivă, bazată pe un principiu asemănător spălării. Se aduc fiolele

cu gura în jos în casolete, cu soluții; cu ajutorul vidului se umplu fiolele cu soluție. Pentru a elimina picăturile care rămân pe gâtul fiolei, le răsturnăm şi le supunem vidului, obligatoriu spălarea gâtului cu vapori sau jet de apă filtrată.

Fiolele trebuie să aibă aceeaşi dimensiune pentru o umplere uniformă, gâtul cât mai subțire pentru a uşura închiderea ce se face cu suflător.

În cadrul umplerii unitare a flacoanelor, închiderea se poate face fie manual fie automat.

5. Sterilizarea se realizeaza în autoclave de înaltă capacitate sau aplicand alte metode de sterilizare care sa asigure stabilitate preparatului.

6. Controlul inchiderii recipientelor

După sterilizare se realizeaza imediat controlul închiderii fiolelor, aducând fiolele calde într-o baie cu soluție de colorant: albastru de metilen, iar pentru soluții cu substanțe care se oxidează se foloseşte fluoresceina.

Fiolele scoase din baie, se spală şi se îndepărtează cele colorate.

7. Controlul vizual al conținutului

Este o etapa obligatorie pentru toate recipientele. Se realizează în compartiment special, de personal selectat şi antrenat în acest scop. Metoda este descrisă în FR X: se analizează soluția după câteva răsturnări succesive în fața unui ecran a recipientelor cu soluția parenterala. Dar această metodă este subiectivă. Se pot folosi şi alte metode mai perfecționate, prin examinarea la microscop sau control de particule sau trecerea soluției prin dreptul unor celule fotoelectrice, ce detectează impuritățile. Mentionam ca se poate folosi şi lumina polarizată.

8. Ambalarea sau condiționarea secundară

Recipientele ce contin soluțiile parenterale se ambaleaza în cutii de carton, care au şi rolul de a prezenta produsul la beneficiar. Cutiile de carton au diferite mărimi, în interior fiind prevăzute cu jgheaburi în formă de U, compartimente ondulate sau sistem de grătar, în care asezam fiolele şi le protejăm de spargere. În cutie se introduce o fişă de control, în care sunt trecute:

- numărul şarjei,
- data fabricației, numărul operatorului,
- termenul de expirare.

În cutie se introduce prospectul şi daca este cazul o pilă de oțel pentru tăiere.

Pe cutie se menționează:

- denumirea produsului,
- modul de administrare,
- marca producătorului,
- termenul de valabilitate.

9. Controlul calității preparatelor parenterale ca produs finit

Controlul de calitate se refera la verificarea calitatii materiilor prime, a produsului în fazele intermediare de lucru cât şi controlul calitatii produsului finit.

In ceea ce priveste controlul materiilor prime, se realizeaza dupa criteriile generale şi au la baza prevederile din farmacopee dar şi din normele de calitate în vigoare. Pentru unele substanțe şi solventi se urmareste şi controlul pirogenitatii. Mentionam ca la produsele parenterale care se prepara în condiții aseptice se folosesc materii prime sterile.

Efectuarea controlului calitatii în fiecare etapa de lucru este o condiție obligatorie a oricarui producator. în fiecare etapa de productie este necesar sa se respecte cu strictete regulile de buna fabricatie ca produsul final sa corespunda condițiilor de calitate necesare.

Controlul integral al medicamentelor parenterale cuprinde numeroase probe de natura fizico-chimica, biologica, microbiologica şi clinica.

- ***aspectul:*** soluțiile parenterale terbuie să fie limpezi, lipsite de particule în suspensie.

Claritatea este o condiție esențială a acestor preparate. Controlul se realizeaza conform prevederilor FR X. ; eventualele impurități pot proveni din: recipiente care n-au fost bine spălate; filtre ca lasă scame (azbest sau celuloză); sistemele de închidere;
aer la umplerea şi închiderea fiolelor sau se pot forma prin cristalizarea unor componente din soluție sau datorită alcalinității cedate de sticlă.

Este greu de realizat controlul marimii particulelor dar vom tine cont de faptul ca există o anumită toleranță în ceea ce priveşte mărimea particulelor.

Accidentele datorate acestor particule sunt foarte rare, totuşi prezintă un risc şi deci prezenţa lor trebuie redusă la minim.

- culoarea se verifica în conformitate cu etaloanele de culoare prevazute în FR X.

- pH-ul se verifica prin metoda potenţiometrica.

- variantele de volum depinde de volum şi densitate. Se va tine seama de faptul ca volumul de soluţie din fiolă este mai mare decât volumul declarat pentru a evita pierderile de la prelevarea dozelor.

- determinarea cantitativa se efectueaza aplicand metode caracterisitice fiecarei substanţe medicamentaose***.***

- controlul impurităţilor pirogene este o probă de control specifică pentru soluţiile injectabile care se administrează în volum de 20 ml sau mai mare, o singură dat şi pentru preparate suspectate de pirogenitate, datorită naturii materiilor prime: opoterapice, glucoză, gluconat de calciu.

Testul de pirogenitate urmăreşte creşterea temperaturii la iepuri după administrarea unui medicament care ar putea fi impurificat cu pirogene(conform FR X).

Un alt test urmăreşte numărul de globule albe, după injectare la iepuri. Leucopenia de la 11.000 la 4.000/ml denotă pirogenitatea soluţiei.

În prezent se înlocuieşte testul pe iepuri cu testul Limulus, folosind un lizat de celule sanguine de la un crab numit Limulus poliphemus. Extractul de Limulus se tulbură în prezenţa impurităţilor pirogene.

Se pune pe o lamelă o picătură de extract şi una de soluţie de testat. Acest test nu-i sigur fiindcă nu reacţionează la toate categoriile de impurităţi pirogene.

- Controlul sterilităţii

Sterilitatea trebuie controlată la toate preparatele injectabile după normele oficinale de la controlul sterilităţii.

Conform prevederilor din Farmacopeea Europeana şi Farmacopeea Română ediţia a X-a, Supliment din 2001, în timpul fabricării, condiţionării, depozitării şi distribuirii preparatelor farmaceutice trebuie luate măsuri adecvate pentru asigurarea calităţii microbiologice a produselor. Din acest punct de vedere preparatele farmaceutice se împart pe 4 categorii, după cum urmează:

Categoria 1 – preparate obligatoriu sterile conform monografiei formei farmaceutice respective şi alte preparate etichetate sterile;

Categoria 2 – preparate pentru aplicare locală sau pentru administrare pe cale respiratorie, cu excepţia preparatelor obligatoriu sterile şi a dispozitivelor transdermice.

Categoria 3 – preparate pentru administrare pe cale orală sau rectală şi anumite preparate pentru administrare pe cale orală care conţin materii prime de origine naturală (animală, vegetală, minerală) atunci ând nu se poate efectua o pretratare antimicrobiană.

Categoria 4 – medicamente pe bază de plante compuse exclusiv din unul sau mai multe produse vegetale (întregi, fragmentate sau pulverizate).

- uniformitatea masei preparatelor prezentate în doze unitare – se realizează pe 20 de recipiente individuale; în cazul pulberilor pentru uz parenteral cu masa medie peste 40 mg se admite o abatere procentuală faţă de masa medie de 10%. Dacă masa medie este mai mică sau egală cu 40 mg nu se determină uniformitatea masei ci uniformitatea conţinutului preparatelor.

- uniformitatea conţinutului preparatelor prezentate în doze unitare – preparatul este corespunzător atunci când conţinutul individual în substanţă activă al fiecărui recipient individual este cuprins între 85 – 115% din conţinutul mediu.

- ***volumul extractibil*** se aplică preparatelor injectabile şi perfuzabile. Se realizează diferenţiat pentru recipiente unidoză (cu volumul nominal mai mic de 5 ml şi recipiente cu volumul nominal mai mare sau egal cu 5 ml), cartuşe şi seringi preumplute şi preparate perfuzabile. În cazul preparatelor injectabile se utilizează 6 recipiente, din care 5 pentru determinare şi unul pentru spălarea acului şi seringii utilizate.

- contaminarea cu particule vizibile – este reprezentată de particule străine, nedizolvabile şi mobile, altele decât bulele de aer prezente involuntar în aceste soluţii. Se realizează prin detectare vizuală cu ajutorul dispozitivului prezentat în figura nr. 21 .

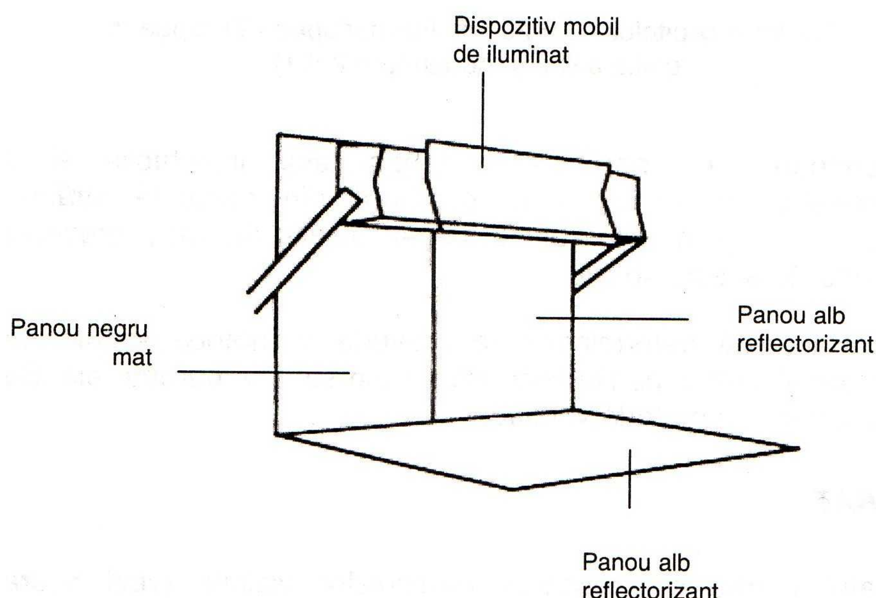


Fig.nr.21. Aparat pentru determinarea particulelor vizibile

După îndepărtarea etichetelor şi agitarea recipientului evitând formarea bulelor se observă 5 s în faţa panoului alb şi apoi în faţa panoului negru.

- contaminarea cu particule: metode microscopic. Este reprezentată de particule străine, nedizolvabile şi mobile, altele decât bulele de aer prezente involuntar în aceste preparate. Se utilizează un sistem de filtrare în vid, din oţel inoxidabil sau din sticlă care conţine o membrană filtrantă cu grilă milimetrică, de porozitate şi culoare adecvată, un microscop binocular cu obiectiv cromatic de grosisment 10.

12.3.7. Alte preparate injectabile

1. Pulberi sterile. Sunt condiționate sub formă de pulbere sau comprimate pentru soluții injectabile, substanțele medicamentoase care sunt instabile în mediu apos, fie în timpul sterilizarii, fie în timpul conservarii. Astfel, substanțele solide solubile în apa sunt condiționate sub forma de pulbere liofilizata şi sterila. Aceste produse uscate se dizolvă sau se dispersează în vehicul în momentul administrării.

In general, sunt preparate unidoză, fiind o modalitate de condiționare a unor antibiotice, hormoni şi alte medicamente biologice.

Aceste preparate sunt realizate în industrie, folosind linii de condiționare aseptică, automatizate, fiind redusa la minim intervenția umană. Se evita astfel, riscul de contaminare.

Schema de functionare a unei linii tehnologice este urmatoarea:

- Spălarea şi sterilizarea flacoanelor şi a sistemelor de închidere;
- Aprovizionarea maşinii cu pulbere sterilă;
- Umplerea flacoanelor şi închiderea lor;
- Sertizarea – sigilarea cu capsulă de aluminiu;
- Ambalarea şi etichetarea.

Toate operațiile se efectueaza în spațiu steril.

Preparatele liofilizate se obțin prin operația de liofilizare. Prin liofilizare se intelege procedeul de criodesicare(criosublimare): constand în procesul tehnologic de deshidratarea(desicare) la temperatură şi presiune scăzută a unor soluții apoase sau alcoolice a unor substanțe medicamentoase. Astfel, se permite o uscare menajată şi conservarea unor substanțe sensibile. în acesta categorie sunt cuprinse preparatele opoterapice, serul, plasma şi substanțele în soluție.

Operația constă în congelarea preparatului la temperatură joasă, urmată de sublimarea gheții formate, sub vid, urmată de încălzirea la 20-60^{0}C, formându-se o pulbere fină, cu aspect spongios, numita liofilizat. Aceste pulberi vor fi higroscopice.

Metoda este costisitoare, fiind necesare automate de criodesicare, în condiții aseptice, sau creând dispozitive în care produsele sunt condiționate sub formă de soluție, în flacoane sterile, care nu se închid complet, deci dopul nu este închis complet, permițând înghețarea soluției şi sublimarea gheții. După eliminarea completă a apei, flacoanele de închid complet sub vid. Sterilizarea va avea loc tot sub vid.

2. Fiolele autoinjecatbile (fiole seringi) reprezintă un alt tip de preparate unidoză. Sunt fiole speciale, care permit nu numai conservarea dar şi administrarea soluției.

Sunt confecționate din material plastic, pistonul nemaifiind necesar, rolul acestuia fiind îndeplinit de presiunea exercitată asupra pereților fiolei. în cazul în care fiolele sunt confectionate din sticlă, sunt prevăzute cu piston, şi inchise cu un cap de cauciuc.

Sunt prevăzute cu ac ataşat de la început sau livrat separat. Sunt preparate sterile, condiționate în ambalaje care asigură sterilitatea până în momentul folosirii.

3. Cartuşele injectabile sunt tot recipiente unidoză, constituite dintr-un tub de sticlă, închis cu cauciuc la unul sau la ambele capete(unul către acul port-cartuş, iar la celălalt capăt, cauciucul reprezintă capul unui piston care prin înşurubare presează soluția din cartuş în acul de seringă.

Cartuşele injectabile sunt folosite în stomatologie. Prezinta capacitate de 1 ml, prezentând avantajul unei administrări uşoare (nu mai trebuie rupta fiola şi aspirat în seringă).

4. Emulsii injectabile. Sunt folosite mai rar, fiind utilizate doar emulsii de tip U/A(L/H). Sunt sisteme disperse heterogene, formate dintr-o fază internă lichida(faza uleioasa sau lipofila) şi o fază externă lichidă apoasa(hidrofila).

Emulsiile injectabile se pot administra i.v., dar vor fi dispersii de tip U/A. Se impune realizarea unei dispersii cât mai fine şi omogene a fazei uleioase, dimensiunea picăturilor de ulei fiind sub 1 µm; dacă au dimensiuni mai mari pot obtura vasele de sange cu diametrul mai mic.

Emulsiile se realizeaza prin folosirea unor agenți de stabilitate(emulgatori), compatibili cu administrarea parenterală(i.v.). Dintre emulgatori se pot folosi: lecitina, gelatina, tween 80, pluronici, metilceluloza sau albumina din ser.

Se impune asigurarea sterilitatii acestor preparate deoarece componentele sunt medii prielnice pentru dezvoltarea microorganismelor. Avand în vedere ca stabilitatea emulsiilor este influentata de căldura determinand coalescența picăturilor de ulei şi astfel destabilizarea emulsiei iar filtrarea bacteriană este imposibilia datorita dimensiunilor particulelor, aceste medicamente se vor prepara pe cale aseptica. Atunci cand se foloseste ca şi agent de emulsionare lecitina este permisa sterilizarea la 121^0C timp de 18 minute.

Emulsii parenterale se pot administra şi prin perfuzie.

Emulsiile injectabile şi perfuziile pot avea şi acțiune prelungită, în functie de modalitatea de condiționare.

5. Medicamente injectabile cu acțiune retard – depôt. Sunt preparate obtinute prin formarea unui depozit din care substanța activă este cedată lent intr-un anumit interval de timp.

În cazul preparatelor farmaceutice cu eliberare convențională, debutul acțiunii începe la câteva secunde sau minute, de la administrare.

Formele farmaceutice parenterale retard sau depôt sunt forme farmaceutice cu eliberare modificată. Viteza de cedare a substanței medicamentoase este schimbată în funcție de formulare.

Formele retard au ca obiectiv o prelungire a duratei de absorbție a substanțelor active.

Aceste preparate conțin o cantitate de substanță medicamentoasa superioară față de formele clasice şi sunt concepute pentru prelungirea duratei de acțiune, prin modificarea sau diminuarea frecvenței administrării, cu diminuarea efectelor secundare nedorite.

În general, aceste preparate administrate parenteral, se administreaza i.m., uneori s.c.(in cazul în care preparatele conțin substanțe hidrosolubile, neiritante cum este insulina).

Aceste grup de preparate prezinta o serie de dezavantaje:

- posibilitatea de sensibilizare la locul de acțiune;
- o cedare neuniformă, cu supradozare, şi chiar apariția efectelor toxice nedorite; instalarea acestor efecte fiind determinate de calea de administrare;
- formulare este mai complexa pentru a putea asigura farmacocinetica substanțelor. Astfel, în asigurarea unei bune biodisponibilitati a acestor preparate un factor important de care se va tine cont este cel de irigare a locului de administrare. Cedarea substanței medicamentoase se va realiza mai repede dintr-un țesut muscular, bogat vascularizat decât dintr-unul gras, cu vascularizatie scăzută.

Clasificarea acestor preparate se efectueaza dupa unele criterii dependent de forma galenică, de metoda de prelungire a actiunii, astfel deosebim:

1) **Suspensii apoase** - cand substanțele active greu solubile sunt dispersate uniform în vehicule apoase cu ajutorul agentilor de suspendare;

2) **Soluții de substanțe active dipersate în vehicule hidrofile sau lipofile vascoase** determinand întârzierea difuzării substanței medicamentoase în țesuturi;

3) **Suspensii uleioase** cand substanțele greu solubile sunt dipersate în vehicule lipofile;

4) **Implantele**

Menționăm ca viteza de cedare a substanței medicamentoase din aceste preparate descreşte de la suspensiile apoase la implante, determinand prelungirea acțiunii.

Suspensiile apoase şi uleioase injectabile se obțin prin:

- metode chimice: transformarea chimica a unei substanțe medicamentoase intr-un “analog structural” al sau greu solubil(prin esterificare, eterificare, complexare) dar care în vivo se scindeaza, eliberand substanta medicamentoasa;
- procedee fizice: prin adaugarea de macromolecule care prin cresterea vascozitatii mediului de dispersie incetinesc viteza de eliberare a substanței sau utilizarea de vehicule uleioase, etc.

Mărimea particulelor de substanta medicamentoasa influențează mult viteza de absorbție. Substanțele suspendate trebuie să fie complet insolubile în apă, pentru a evita creşterea cristalelor. Pentru asigurarea calitatilor acestor preparate se pot adăuga şi alte substanțe auxiliare, din grupul: substanțelor tampon, agenților de

suspendare clasici, respectiv umectanți tensioactivi din grupa polisorbaților sau umectanti anioni activi(dioctilsulfosuccinat de sodiu) şi macromolecule(derivați de celuloză: metilceluloza, carboximetilceluloza sodică; sau alcool polivinilic, polietilenglicoli).

De mentionat ca în timpul sterilizarii prin căldură a suspensiilor injectabile poate apare fenomenul de creştere a cristalelor cu modificarea structurii macromoleculelor, prin depolimerizarea moleculelor, micşorând vâscozitatea.

Nici filtrarea sterilizantă nu este aplicabilă, motiv pentru care prepararea se va efectua în condiții aseptice, cu componente în prealabil sterilizate, produsul realizat fiind repartizat în recipiente sterile, închise ermetic.

Conținutul în substanța activă, poate varia între 0,5-5 g% chiar depăşind concentratia de 5g%; dar în aceste cazuri pot apare dificultăți la administrare, pentru că vâscozitatea creşte, şi astfel administrarea devene mai dificilă.

Substanțele active pot fi condiționate şi dub forma de pulberile sterile ce se suspendă în vehicul în momentul administrării.

Controlul suspensiilor apoase şi uleioase:

In aceste sens se urmareste verificarea caracterisiticilor preparatului, astfel:

- **control organoleptic**: suspensiile injectabile, după agitare 1-2minute trebuie să prezinte un aspect omogen, fără reziduuri pe fundul sau gâtul fiolei, respectiv flaconului;
- **determinarea mărimii particulelor** se face prin proba de pasaj: suspensia omogenizată prin agitare se aspiră în întregime într-o seringă adecvată, apoi se evacuează în jet continuu, într-un recipient, prin acul de seringa numărul 16; particulele trebuie să aibă diametru mai mic decât diametrul acului. După un repaus de 15 minute se repetă operația. Produsul este corespunzător, dacă la cele doua încercări toată cantitatea de suspensie a trecut în jet continuu.

  Dacă în monografie este dată mărimea particulelor, aceasta se controlează prin examinare la microscop.

Recomandări la administrarea suspensiilor injectabile: Datorita vascozitatii lor, suspensiile uleioase trebuiesc încălzite la 37^0C, înainte de administrare.

Pulberile insolubile care se suspendă în momentul folosirii, trebuiesc mai întâi agitate, apoi suspendate.

Cele mai utilizate sunt suspensia cu derivați insolubili din insulina. Acțiunea acestor preparate este în general de 12-36 ore, fiind influențată de mărimea particulelor.

Soluții de substanțe active în vehicule hidrofile

In acest caz, substanțele medicamentoase sunt aduse în dispersii de macromolecule, care au vâscozitate mărită cu posibilitatea formării de complecşi între macromoleculă şi substanța dizolvată. Acestea duc la micşorarea vitezei de difuziune a substanțelor active din depozitul format la locul de injectare. Viteza de cedare va fi influențata de mărimea moleculelor şi de concentrația macromoleculelor, de caracterul ionogen al substanțelor active şi al substanțelor auxiliare dar şi de valoarea de pH a dispersiei.

Astfel, pentru condiționarea heparinei se utilizeaza o dispersie de carboximetilceluloza sodică ; pentru procaină şi insulină, polivinilpirolidona.

Suspensii uleioase şi suspensii în geluri lipofile sau hidrofile sunt considerate ca avand acțiunea cea mai lentă.

Ca urmare, combinarea unei substanțe greu solubile cu un vehicul ce întârzie procesul de absorbție, dă o cedare deosebit de lentă.

Pentru a mări vâscozitatea suspensiilor uleioase se adaugă 2% stearat de aluminiu care formează un gel tixotrop. Uleiul în care s-a adăugat stearatul de aluminiu se încălzeşte la 130^0C, se răceşte, formându-se gelul tixotrop. Exemplu suspensia de benzil-procain-penicilină.

Implantele sunt microcomprimate, de dimensiuni mici, care sunt administrate pe cale s.c.sau prin incizie. Din aceste forme farmaceutice substanțele sunt cedate foarte lent uneori chiar dupa luni de zile. Sunt folosite mai ales pentru administrarea principiilor active din grupa hormonilor.

Pentru condiționarea lor se folosesc excipienți nedegradabili(de exemplu polimeri ai derivaților de silicon) care se amestecă cu substanțele active, apoi tot amestecul este adus în capsule gelatinoase, ce vor fi implantate. Unul din dezavantajele acestor preparate este dat de structura excipientilor nedegradabili şi care trebuiesc eliminati dupa eliberarea substanței active.

In timp, insa au fost înlocuiți cu excipienți obținuți din polimeri ai acidului lactic, care sunt biodegradabili şi vor putea fi eliminati de organism.

12.4. Preparate perfuzabile - perfuzii (Infundibilia)

12.4.1. Consideratii generale. Definitie.

Sunt medicamente parenterale lichide, care conțin electroliți, substanțe energetice, substanțe reconstituante, înlocuitori de plasmă şi uneori substanțe medicamentoase, care se administrează i.v. în cantități mari, picătura cu picătură (goutt a goutt) cu ajutorul unui dispozitiv special, numit perfuzor. Sunt inscrise în Farmacopeea Romana editia a X a în monografia - Infundibilia.

Aceste preparate se utilizeaza în practica medicala pentru a restabilirea echilibrului hidroelectrolitic ale organismului dupa accidente sau pentru a efectua o alimentare parenterală când nu este posibilă utilizarea căii digestive. Uneori se pot alege pentru a administra medicamente a căror viteză de eliminare este mai mare şi necesită realizarea unei concentrații constante în sânge, pe toată durata tratamentului.

F.R. X le defineşte ca soluții sau emulsii U/A, izotonice, sterile şi apirogene, care se administrează i.v, în volume de 100 ml sau mai mari, cu un dispozitiv de perfuzare.

Tot în această categorie de preparate farmaceutice sunt incluse şi lichidele pentru dializă peritoneală şi hemodializă.

Înlocuirea căii digestive cu administrarea i.v. a medicamentelor se realizeaza cu mare precautie deoarece aceasta cale de administrare necesită o foarte mare atenție pe toata durata tratamentului cu aceste preparate, putand apare o serie de pericole. Din acest motiv, perfuzia este considerata un mijloc temporar de tratament, pentru readucerea rapidă a pacientului la starea normală, după care vom administra medicamentul pe o cale obişnuită, mai accesibila. Perioada de tratament prin administrare de perfuziei va fi de numai câteva zile şi doar în cazuri excepționale, durata tratamentului poate fi săptămâni sau chiar luni.

Administrarea de perfuzii este o cale administrare “ i.v. de urgență”.

Pentru o utilizare corecta a preparatelor perfuzabile în continuare vom tine cont şi de avantajele şi dezavantajele utilizarii lor în terapie.

Avantajele preparatelor perfuzabile:

a). conduce la un efect sistemic direct şi asigură nivelul sanguin dorit;

b). dau posibilitatea administrării unei numar mare de substanțe şi de volume mult mai mari de lichid decât prin căile obişnuite de administrare.

c). pot fi folosite şi ca vehicule pentru dizolvarea unor substanțe medicamentoase sau amestecarea de soluții injectabile de substanțe active, ce se administrează concomitent cu perfuzia, evitându-se iritarea provocată de un alt mod de administrare.

d). permit administrarea i.v. atât a substanțelor nutritive(glucide, lipide protide), electroliți,vitamine cât şi a celor medicamentoase de urgenta.

e). când organismul nu se poate alimenta normal, necesarul nutritiv este suplinit de calea parenterală. Astfel, la subiectii în stare de inconştiență, însoțită de vomă, medicamentele vor fi administrate numai sub formă de perfuzii.

În ultimul timp, ponderea preparatelor perfuzabile utilizate în spitale a crescut foarte mult, ele reprezentând 40% din totalul formelor farmaceutice utilizate în terapie.

Dezavantajele administrarii de perfuzii:

a) Administrarea i.v. poate fi insa uneori un dezavantaj determinand instalarea rapida a efectelor adverse ale unor medicamente(astfel

prima doză de penicilină nu se va administra i.v., evitându-se reacțiile alergice sau şocul anafilactic - ce poate duce uneori la moarte). în astfel de cazuri se administrează i.v. de la prima doză numai în situații de maxima urgenta.

b) Dezavantajele trebuie prevenite cu precauție. Astfel, se va lua în considerare faptul ca, la pacienții cu ateroscleroză gravă, administrarea de perfuzii duce la hipertensiune, aritmii cardiace şi insuficiență cardiacă.

c) Prin administrare de volume mari de lichid i.v. pot apărea:

- hipertensiune pulmonară, edeme pulmonare;
- reacții pirogene (febră);
- reacții neurogene(înroşirea pielii, prurit, tahicardie, slăbiciune şi senzații subiective) care dispar dupa administrarea unui sedativ.
- Pot da reacții alergice: urticarie sau edeme; greutăți în respirație, dureri precordiale sau cianoză.

d). instalarea tromboflebitei ce poate fi cauzată mecanic, de acul (cateterul), introdus în venă sau de iritarea chimică sau bacteriană.

Dificultatile ce apar la administrarea perfuziilor pot determina şi o serie de efecte nedorite sau chiar accidente. Se va tine seama de faptul ca în timpul manipularii în vederea administrarii preparatele pot fi contaminate, cu modificarea calitatilor preparatelor, astfel:

Contaminarea fizică:

a). Prin injectare, *contaminarea cu microorganisme* se poate produce datorită modului de administrare a soluției care se administrează, a locului de injectare daca nu este suficient dezinfectat, sau a personalului. Contaminarea constă în faptul că microorganismele vin direct în circuitul sanguin, determinând septicemii, îmbolnăviri cu virusul hepatitei, infecții fungice dar şi posibilitatea infestarii cu HIV. Pericolul contaminarii cu microorganisme este determinat: de distrugerea integrității recipientului, dopurile care nu sunt noi şi pot prezenta orificii prin care pot pătrunde microorganismele. Microorganismele pot patrunde în momentul introducerii în perfuzie a altor soluții injectabile(cand se realizeaza cocktaill-urile medicamntoase) sau din aerul utilizat pentru a mări presiunea, dacă acesta n-a fost în prealabil sterilizat.

b). *Instalarea emboliei* se datoreaza aerului introdus prin perfuzie ce determină o complicație. Se instaleaza atunci când perfuziile sunt făcute în venele centrale din recipient rigid, care necesită introducerea de aer pentru curgerea soluției; la pacientul hipovolemic când cateterul inserat în poziția semiculcat sau culcat; când presiunea negativă rezultată în vas, poate introduce un volum de aer fie la introducerea cateterului în venă fie atunci când setul de perfuzare se poate desprinde numit accident de cateter.

c). Accidentele provocate de *impuritățile insolubile* sunt foarte rare, perfuziile fiind controlate vizual şi cele necorespunzătoare sunt indepartate.

d). *Fibrele provenite din filtrele de celuloză* pot da naştere la granuloame; iar particulele insolubile la edem pulmonar.

Contaminarea chimică se poate instala atunci cand preparatele sunt ambalate în recipiente de material plastic. în aceste caz plasticizanții materialelor plastice pot fi cedați în soluție fiind periculoşi pentru bolnavii ce primesc perfuzii pe termen lung sau transfuzii masive (exemplu: cedarea di -2- etilhexilftalatul, plasticizant al P.V.P.).

Luand în considerare toate aspectele prezentate mai sus, administrarea preparatelor perfuzabile trebuie făcută rațional, stabilindu-se debitul şi viteza de absorbție a apei din organism astfel incat să se sesizeze aparitia edemelor periferice, funcționabilitatea cardiacă şi pulmonară.

Perfuziile sunt utilizate în special în următoarele două cazuri.

- ca terapia de substitutie(inlocuire)

Pierderea bruscă a lichidului biologic din diferite motive, necesită înlocuirea rapidă. Restabilirea echilibrelor organismului se realizeaza prin administrarea soluțiilor perfuzabile pe cale i.v. în urmatoarele situatii: hemoragii, pentru lichidele pierdute în stare de vomă; în diaree prelungită; obstrucții intestinale sau în faze de redresare a insuficienței renale acute: pentru înlocuirea apei extracelulare pierdută în diabetul insipid, transpirație excesivă, comă prelungită.

- în tratamentul de intretinere(menținere) cand prin administrarea i.v. se asigura tot necesarul de lichide, electroliți, substanțe energetice, în cazul când absorbția lichidelor pe cale orală este inutilizabilă, datorită unei peritonitei, a unei interventii chirurgicale abdominale sau a unor infecții sistemice grave.

Utilizarea perfuziilor este esențială, pentru tratarea unor stări clinice, chiar daca nu apar modificări evidente ale echilibrului fiziologice ale organismului.

12.4.2. Formularea perfuziilor

In procesul de formulare al perfuziilor apar aceleaşi probleme ca şi în cazul medicamentelor injectabile.

Astfel, se vor respecta aceleaşi condiții de calitate ale unei forme farmaceutice sterile, administrate parenteral, respectiv: să fie sterile şi apirogene; lipsite de particule în suspensie; izotonice; izohidrice şi să prezinte stabilitatea chimică.

Conținutul în substanța activă se va exprima în unități de masă /1000 ml soluție; în milimoli la 1000 ml soluție(mmoli/l); în miliechivalenți(mEq) la 1000 ml soluție(mEq/l). Conținutul în substanțe energetice se exprimă uneori în calorii (cal).

Materiile prime trebuie să îndeplinească aceleaşi condiții de calitate ca pentru soluțiile injectabile.

Prepararea se face în spații special amenajate, numite blocuri sterile, sau în spații special amenajate, evitându-se contaminarea preparatelor.

In cazul perfuziilor pot apare probleme particulare la preparare datorita volumului mare de soluții care se prepara. Ele pot fi obtinute atat în spitale cât şi în industrie. Din acest considerent se vor folosi la preparare recipiente mari.

Operațiile se efectueaza în flux continuu, fără întreruperi.

Medicamentele perfuzabile se condiționeaza fie în flacoane din sticlă fie în recipiente din material plastic; rigide sau suple.

Recipientele sunt confecționate din diferite materiale:

1. sticlă neutră(borosilicat sau tip I) acestea putând fi refolosite;
2. sticlă sodo-calcică neutralizată la suprafață(tip II) dar flacoanele nu se refolosesc, pentru că în timpul sterilizării, cedează alcalinitatea.

Flacoanele au capacitate mare(100 ml, 250 ml, 300 ml, 500 ml); au pereții groşi şi sunt gradate în sens invers, de jos în sus, deoarece la folosire se răstoarnă şi se urmăreşte volumul de lichid administrat.

Pentru a mări rezistența hidrolitică se siliconează în interior, cu dimetilsilicon, sub formă de soluție cloroformică la 300^0C timp de 30 minute, când are loc hidrofobizarea crescând şi rezistența.

3. material plastic(pot fi sub forma de saci, pungi sau flacoane) suple, semirigide sau rigide, cu capacitate intre 125 - 2000 ml.

Sunt recipiente unidoză, soluțiile nefolosite se aruncă, aruncându-se şi recipientele din material plastic şi dopurile de cauciuc sau plastic. Împreună cu recipientele se eliberează şi setul de administrare.

Controlul calitatii perfuziilor

In controlul calitatii perfuziilor se urmaresc aceeasi parametri ca şi pentru preparatele injectabile.

Astfel, conform FR.X. se urmăreşte:

Aspectul – soluțiile perfuzabile trebuie să fie lichide limpezi, lipsit de particule în suspensie. Proba se face în aceleaşi condiții ca la soluțiile injectabile, pe 10 flacoane; dacă soluția perfuzabilă este condiționată în recipiente din material plastic, aceasta trebuie transvazată în flacoane din sticlă.

Pentru aspectul emulsiilor perfuzabile, farmacopeea prevede obligativitatea de a prezenta un aspect omogen, după agitare, şi să nu prezinte nici o tendință de separare a fazelor. Diametrul picăturilor de ulei determinat la microscop, să nu depăşească 5 µm.

Culoarea; pH-ul; uniformitatea volumului, impuritățile pirogene, sterilitatea şi conținutul în substanțele active.

Conservarea se realizeaza în recipiente închise etanş, cele din farmacie putând fi conservate 24 de ore, până la 30 zile, iar cele industriale au o perioadă de conservare de 1-2 ani; uneori fiind necesară verificarea lor, înainte de folosire.

12.4.3. Tipuri de perfuzii folosite în terapeutică

1). Perfuzii cu electroliți, destinate corectării tulburărilor survenite în balanța hidroelectrolitică a organismului

2). Perfuzii pentru restabilirea echilibrului acido-bazic, cand este necesara administrarea unor soluții care sa readuca organismul la pH –ul normal fiziologic. De obicei aceste două tipuri de perfuzii se asociaza deoarece cele doua dezechilibre apar concomitent.

3). Perfuzii cu substanțe energetice - perfuzii cu hidrați de carbon şi cu lipide; hidrații de carbon se pot asocia şi cu alcool;

4). Perfuzii folosite în metabolismul reconstituant cele cu aminoacizi sau hidrolizate de proteine.

5). Perfuzii de dispersii coloidale ale înlocuitorilor de plasmă.

6). Perfuzii medicamentoase.

7). Soluții pentru dializă peritoneală şi hemodializă sunt soluții cu electroliți la care se pot asocia substanțe energetice, antibiotice şi au un mod diferit de administrare: intracorporal sau extracorporal bazându-se pe schimbul osmotic prin membrană semipermeabilă.

1. Perfuziile cu electroliți

Sunt preparate folosite pentru menținerea echilibrului hidro-electrolitic al organismului la bolnavii operați pentru înlocuirea apei şi electroliților. Se pot folosi şi pentru compensarea dezechilibrului acido-bazic şi tratamentului şocului cauzat de perturbări hemodinamice.

Dezechilibrele în balanța hidro-electrolitică sunt datorate pierderilor mari de apă şi electroliți, sau aportul insuficient al acestora şi se produc în stări patologice însoțite de febră şi transpirație, vomismente, diaree, pierderi de sânge, arsuri, sau în urma tratamentului cu unele perfuzii.

În stările normale, printr-un sistem complex de reglare, organismul reține apa şi electroliții necesari, şi elimină surplusul prin mecanismul numit homeostazie (derivă de la cuvintele: homoios = asemănător şi stais = stare).

Homeostazia apei şi electroliților este reglată de unele glande: hipofiza, suprarenala, paratiroida, precum şi impulsurile nervoase de la diverse nivele ale S.N.C.

Un rol important îl au: rinichiul, plămânii şi pielea.

Apa din organism este repartizată în două mari compartimente: apa celulară şi apa extracelulară.

Cea extracelulară este compusa din: apa interstițială şi apa intravazală.

Apa celulară reprezintă cea mai mare proporție; la bărbați reprezentând 40% din greutatea totală a corpului, iar la femei 30%.

Apa interstițială reprezintă 15%, iar cea intravazală 5%.

In fiecare compartiment apar diferențe în ceea ce priveste compozitia lichidelor biologice; dar deosebirea cea mai mare apare între compoziția electroliților dintre lichidul interstițial şi cel intracelular. În lichidul interstițial predomină ionul de sodiu, în cel intracelular ionul de potasiu. Ca anioni intalnim: în lichidul interstițial Cl^- şi HCO_3^-, în cel intracelular PO_4^{2-} şi proteine.

Deosebirea dintre lichidul intracelular şi cel intravazal constă în concentrația în proteine, fiind mai mare în plasmă.

Lichidele organismului au aceeaşi concentrație în constituenți osmotic activi; lichidele intra şi extracelulare sunt separate prin peretele celular şi vascular care acționează ca membrane semipermeabile, migrarea lichidului făcându-se dintr-un spațiu în celălalt, pe baza procesului de osmoza.

Există o restricție în difuzarea liberă a solvenților, apa fiind solventul care difuzeaza liber prin toate membranele.

Serul sanguin are un anumit număr de cationi, şi anioni, care alcatuiesc ionograma serului sanguin; concentratia se exprima în mEq/l sau mval/l de plasmă.

Serul sanguin conține 302 - 304 mEq anioni şi cationi/1.

Necesarul zilnic de apă este asigurat prin aportul alimentar şi oxidările celulare, existând un echilibru, între apa primită şi cea eliminată. Când pierderile depăşesc cantitatea de apă primită(aproximativ 2,0 - 2,5 l/zi) pot fi corectate în stare normală prin alimentație, dar în stare patologică pe cale parenterală.

Pierderile mari de lichide produse de diferite stari patologice(vărsături, diaree gravă, transpirație excesivă, arsuri) nu schimbă numai volumul, ci şi compoziția lichidului extracelular.

Pierderile de Na^+, cu scăderea concentrației sale în lichidul extracelular produc în general o migrare de apă către celule; invers, încărcarea cu Na^+ cu creşterea concentrației sale în lichidul extracelular produce migrarea apei din spațiul intracelular către cel extracelular. Pot fi antrenați şi K^+ , eliminați în final prin urină.

Pierderile de Na^+ şi K^+ dau perturbări grave şi vor fi compensate în special pierderile de K^+, deoarece participă la excitația musculaturii inimii şi la procesele anabolizante ale acizilor aminați.

La administrarea perfuziilor cu electroliți să se țină seama de raportul cationi/anioni, din sânge, astfel incat sa refacem ionograma serului sanguin.

În tratamentul de corectare, când lipsesc numai anumiți ioni, trebuie să cunoaştem elementele deficitare, cu care să preparăm perfuzia respectivă.

Se folosesc în acest scop: Soluția perfuzabilă de NaCl 9‰, soluția perfuzabila de clorura de sodiu şi potasiu; soluția de clorura de sodiu compusă – Ringer.

2. Perfuzii folosite pentru restabilirea echilibrului acido – bazic

Pierderile de electroliți aduc modificări şi în echilibrul acido-bazic. pH-ul lichidului extracelular este determinat de concentrațiile acizilor şi bazelor din sistemele tampon. În stările normale pH-ul lichidelor biologice este de 7,35 - 7,45.

Un pH mai mare de 7,45 conduce la starea de alcaloză iar un pH mai mic de 7,35 conduce la starea de acidoză. Limitele de pH compatibile de pH la care organismul uman poate sa traisca sunt intre 6,90 - 7,95.

Modificarile în echilibrul acido-bazic se produc datorită variației raportului componentelor sistemului $H_2CO_3/NaHCO_3$ care este principalul sistem tampon al lichidului extracelular(1/20). Acest sistem nu are capacitate mare de tamponare, dar este eficient în reglarea pH-ului întrucât concentrația în bază sau acid poate fi repede modificată de activitatea plămânului, rinichiului.

Acidoza respiratorie se produce când apare un efect de eliminare pulmonară a CO_2 prin leziune organică, de exemplu în emfizem pulmonar sau prin constricția bronhiolelor.

Când creşte concentrația de H_2CO_3 în lichidul extracelular şi scade pH-ul, rinichiul intervine prin rezorbția unei cantități mărite, de $NaHCO_3$ decât cea obişnuită.

Alcaloza respiratorie se produce când există o hiperventilație pulmonară a CO_2 eliminat mai repede şi mai mult; presiunea CO_2 alveolar scade, scade concentrația H_2CO_3 în sânge, pH-ul creşte, rinichiul răspunde prin creşterea excreției de $NaHCO_3$.

Alcaloza produsă prin vărsături cand se pierd cantități mari de suc gastric, scade concentrația în Cl^-, ca urmare cationii de Na^+ disponibili sunt neutralizați de H_2CO_3 şi pH-ul creşte cu formare de $NaHCO_3$.

Alcaloza poate fi şi rezultatul supradozării cu soluții alcalinizante sau ca urmare a transfuziei unor cantități mari de sânge conservat cu citrat de sodiu.

Atat în acidoza cât şi în alcaloza metabolică, compensarea se face parțial prin modificarea minut-volumului respirator (în acidoză creşte, în alcaloză scade) sau datorită funcției homeostatice a rinichiului.

În caz de tulburări grave se recurge la perfuzii, fie alcalinizante fie acidifiante. Aceste perfuzii refac echilibrul acido-bazic şi dereglările balanței hidrice ale organismului.

Astfel, în alcaloză:

- forma uşoară, se administrează sol. NaCl 9‰ cu un supliment de K^+ (sub formă de KCl);
- în formele severe se administrează soluții acidifiante, pe cale orală, cu KCl, NaCl, $CaCl_2$, $MgCl_2$, şi în plus soluții perfuzabile de clorhidrat de arginină 1 - 8% uneori asociată cu acid malic şi sorbitol sau se administrează soluția perfuzabilă de clorhidrat de lizinină.

Mai puțin indicată este soluția perfuzabilă de NH_4Cl 8,3%; deoarece prin metabolizarea NH_4^- rămâne Cl^-. Prezinta şi dezavantajul efectului hemolitic, apar fenomene cerebrale, fiind contraindicată în insuficiența hepatică.

La acidoza metabolică, instalata prin pierderea secreției alcaline intestinale, fistule biliare, diabet, şoc, arsuri, intoxicații cu somnifere, se administrează soluții perfuzabile de $NaHCO_3$ 1,3%; soluții perfuzabile de lactat de

sodiu sau de acetat de sodiu, soluții de THAM(trometamol) - în cazul când este contraindicat aportul de Na^+.

3. Perfuzii cu substanțe energetice

Reprezintă un grup de preparate folosite pentru tratament temporar, până la restabilirea pacientului, care este apoi alimentat pe cale normală. Se administreaza timp de câteva zile, mai rar tratamentul se prelungeste pana la câteva săptămâni.

Normal, necesarul energetic mediu al unui adult cu greutatea de 70 Kg este de 2500 calorii la o muncă obişnuită. Aceste necesar variază în funcție de sex, vârstă, greutate corporală, efortul depus şi starea fiziologică a pacientului.

În stări patologice, necesarul energetic creşte. Astfel dupa o intervenție chirurgicală, arsuri grave, necesarul energetic se ridica la mai mult de 4000 calorii pe zi; creşterea temperaturii corpului cu un grad, măreşte acest necesar cu 12%.

Ca substanțe energetice se folosesc dintre monozaharide: glucoza, fructoza, hexoli rezultați prin reducerea glucozei(sorbitol şi manitol); alcool etilic şi uleiuri vegetale sub formă de emulsii U/A.

Toate substanțele energetice se oxidează eliberând energie.

După natura acestor substanțe, aportul energetic pe care aceste substanțe il aduc organismului difera, astfel:

- glucide = 4,1 calorii;
- alcool etilic = 7,1 calorii;
- lipidele = 9,3 calorii.

De retinut ca nu toate se consumă integral, diferențiindu-se şi prin viteza de transformare în organism.

1. Glucoza se foloseste sub forma de soluție perfuzabilă 5% şi 10% considerate izoosmotice, comportându-se ca soluții izoosmotice.

Solutiile perfuzabile cu glucoza dau probleme legate de stabilitate şi contaminare cu substanțe pirogene dar şi în cazurile când glucoza nu este asimilată de organsm sau este chiar contraindicată.

2. Fructoza se condiționeaza în soluții perfuzabile 5,4%; 10% şi 40%. Aceste soluții se caracterizeaza printr - un pH acid (pH=4), se transformă mai rapid ca şi glucoza, în ficat fiind metabolizata independent de insulină. La diabetici se administrează cu prudență pentru că o parte se poate transforma în glucoză. Fructoza se asociază cu insulina (în forme grave). Are acțiune hepatoprotectoare, este bine suportată de pacientii invarsta, neproducând tromboze, chiar la folosire îndelungată. Se asociază cu alcool etilic, furnizând prompt, o cantitate mai mare de energie.

Combustia alcoolului este condiționată de prezența acidului piruvic 4-5%, plus fructoza.

3. Alcoolul în perfuzii se administrează lent, pentru a se metaboliza evitându-se riscul apariției în sânge a unei concentrații de peste 0,8%.

4. Sosorbitol se foloseste în perfuzie în concentratie 5% dand o soluție izoosmotică, iar soluțiile l0% şi 40% sunt hipertonice. Nu se metabolizează total în organism, se pierde în proportie de 10 - 15%.

Soluția perfuzabila de sorbitol 40% este folosită în osmoterapie pentru eliminarea excesului de Na^+ şi Cl^-. Nu este afectata concentraia ionilor de K^+

Se administrează în edeme pulmonare, edem encefalic şi glaucom.

Este bine suportat şi de pacientii diabetici. Se se transformă la nivelul ficatului în fructoză. Este folosit pentru efectul rapid care se instaleaza imediat dupa administrare; are efect detoxifiant, independent de insulină. Se menține mai mult timp în circulația sanguină, trecând mai lent prin membranele biologice comparativ cu glucoza.

5. Manitolul se foloseste în soluții 5%, 10% şi 20%. Soluția 5% este cunoscuta şi sub denumirea de soluția Fleig şi este izoosmotică. Este o substanță calorigenă, dar este folosită şi pentru diureză osmotică (10% şi 20%), recomandată în edeme (retenții hidrosaline) şi insuficiență renală acută.

6. Perfuziile cu lipide sunt folosite ca sursă majoră de energie dand o cantitate dublă de energie. Se folosesc şi pentru compensarea carenței în lipide a organismului. Se condiționeaza sub forma de emulsii U/A; pentru emulsionare se folosesc emulgatori naturali, purificați = lecitine purificate şi parțial hidrogenate, obținute din soia sau gălbenuş de ou iar ca şi agenți de umectare (pluronic E 68 sau polisorbați).

Faza interna(lipofila) este cuprinsa în ulei din semințe de bumbac, soia, susan.

Faza externă va fi intotdeauna apa, care trebuie să fie izotonică folosind glucoză, sorbitol, xilitol sau glicerină.

Izotonizarea previne hemoliza produsă de substanțele tensioactive (folositi ca stabilizanți ai emulsiei).

Diametrul picăturilor va fi cuprins intre 0,5 – 1 μm, fiind şi dimensiunea sistemelor de transport ale grăsimilor din sânge.

Pericolul coalescenței picăturilor şi formarea de picături mai mari induc posibilitatea instalarii trombozei.

Vâscozitatea trebuie să aibă valori care să le asigure stabilitatea la temperaturi cuprinse între 4 - 25^0C. Astfel, prin adăugarea unui volum egal de alcool sau de soluție de NaCl nu trebuie să se modifice stabilitatea acestor emulsii.

Sunt intrebuintate în arsuri extinse şi leziuni grave, subnutriție gravă, fiind tolerate de nou - născuți şi sugari.

Dar sunt contraindicate în maladii cronice ale ficatului, splinei, atereseleroză avansată, stare de şoc, sindrom nevrotic.

Se administrează lent, 10 picături/minut sau 500 ml emulsie perfuzabilă administrată în 6 ore. Pentru a accelera transportul grăsimilor din sânge se poate asocia cu heparina.

Reacțiile secundare şi cele nedorite pot sa se instaleze imediat sau în timp.

Prepararea emulsiilor perfuzabile ridică probleme de sterilitate, realizându-se pe cale aseptică; uneori se pot steriliza la 121^0C, timp de 15-18 minute.

4. Perfuzii folosite în metabolismul reconstituant

Dacă lipidele şi hidrații de carbon sunt folosite pentru metabolismul energetic al organismului, proteinele sunt utilizate de organism în metabolismul reconstituant - metabolismul de refacere, un proces continuu prin care celulele şi țesuturile se reînnoiesc permanent, pe calea alimentației, din proteine în stări normale. Când acest proces nu este posibil, se utilizează pe cale parenterală, soluții de aminoacizi sau hidrolizate proteice, în proporții corespunzătoare necesităților fiziologice.

a. Terapia parenterală cu aminoacizi are la bază folosirea aminoacizilor, reprezentând compuşii finali ai digestiei proteinelor care după rezorbție participă la refacerea celulelor organismului (refacerea proteinelor).

Dintre aminoacizi(în număr de 22), 8 sunt aminoacizi esențiali, care nu pot fi sintetizați de organism şi sunt primiți prin alimentație: leucina, izoleucina, valina, lizina, fenilalamima, metionina, treonina, triptofanul.

Doi aminoacizi semiesențiali(arginina şi histidina) pot fi sintetizați de organism.

Perfuzii cu aminoacizi, pe baza hidrolizatelor de proteine plasmatice bovine sau hidrolizați de caseină - obținute prin hidroliză enzimatică. Aceste hidrolizate conțin toți aminoacizii din proteine şi o cantitate redusa de peptide.

b. Hidrolizatele acide provin prin hidroliza acidă a fibrinei purificate sau hidroliza acidă a caseinei. Această hidroliză acidă deşi conduce la distrugerea unor aminoacizi(lizina şi triptofanul) prezintă avantajul că au un conținut mai mic de peptide decât cele obținute pe cale enzimatică.

c. Perfuzii cu aminoacizi puri, obtinuti prin sinteza, se folosesc în diverse proporții, şi nu mai conțin peptide. Avantajul acestora constă în faptul că nu dau efecte secundare şi accidente antigenice, datorate resturilor peptidice. Cu ajutorul lor se realizează perfuzii mai concentrate, cu posibilitatea de modificare a compoziției.

Aminoacizii se utilizeaza asociați în perfuzii cu vitamine, substanțe energetice - sorbitol şi săruri minerale, pentru menținerea echilibrului electrolitic.

De asemenea sunt utilizați în tulburări grave cu caracter hipoproteinic, după operații mari, arsuri întinse, stări grave de denutriție.

Sunt contraindicați în afecțiuni grave hepatice sau renale. Sunt preparate în condiții aseptice, fiind medii prielnice pentru microorganisme.

5. Perfuzii cu înlocuitori de plasmă

Sunt dispersii coloidale compensatoare de volum plasmatic.

Cel mai bun substituent al sângelui este însuşi sângele uman, dar furnizarea lui este dificilă(trebuie să ținem seama de grupa sanguină corespunzătoare); se poate infecta organismul cu maladii de la donator, iar costul este prea mare.

Aceste preparate coloidale sunt menite să mențină lichidul administrat i.v. cât mai mult timp în circuitul vascular. Dar nu pot îndeplini funcțiile biologice ale sângelui, nu sunt substituenți ai sângelui, ci înlocuiesc numai volumul de lichid pierdut.

Sunt dispersii coloidale cu proprietăți fizico-chimice asemanatoare plasmei, cu aceeaşi acțiune coloid osmotică, împiedică ieşirea apei din vasele sanguine sau pierderea prin rinichi.

Plasmaespander – denumite astfel, pentru că după administrarea i.v. a acestor preparate, creşterea volumului de lichid intravazal este mai mare decât cantitatea perfuzată, făcându-se apel la plasma rămasă în capilare.

Numai dextranii(40 şi 70) corespund acestei definiții, dar s-a extins şi la celelalte preparate.

Dispersiile coloidale trebuie să indeplineasca o serie de condiții de calitate: sa prezinte aceeaşi presiune osmotică cu plasma; o vâscozitate asemănătoare cu a sângelui, să se mențină în circulație 12 - 24h; să nu se elimine sau să nu se metabolizeze prea repede; să nu se depună în țesuturi şi să nu aibă acțiune dăunătoare asupra lor; să nu fie toxice, alergenice**;** să nu conțină impurități pirogene; să nu determine coagularea sângelui; să fie sterilizabile şi conservabile; să rămână lichide în domeniu mare de temperatură, să nu înghețe la 0^{o}C.

Se folosesc: soluții de dextrani, soluții de proteine plasmatice pasteurizate, fie ser nativ, o soluție de albumină; dispersii coloidale de gelatină modificată, dispersii de gumă arabică, de alginat de sodiu,e de P.V.P. Sunt folosite mai rar soluții de cristaloizi, niste soluții cu electroliți.

Dextranul 40 are acțiune antitrombotică şi previne agregarea hematiilor.

Preparatele cu dextrani sunt folosite pentru prevenirea şi tratamentul şocului hipovolemic, când sunt edeme, pentru restabilirea circulației înainte şi după operații. Se pot asocia cu soluții de electroliți sau glucoză.

Se pot steriliza la 120^{0}C – 20 de minute, sunt stabile până la 10 ani, substanța uscată având stabilitate nelimitată.

Viteza de perfuzare a acestor perfuzii este de 50 - 80 picături/minut, la prima interventie se perfuzează mai rapid 500 ml în 15 minute.

6. Soluții perfuzabile medicamentoase

Se folosesc atunci când substanțele active au viteză mare de eliminare, şi este necesar să se asigure o concentrație terapeutică constantă, pe un timp îndelungat, dar atât cât este necesar pentru efectul farmacodinamic.

In utlizarea soluțiilor perfuzabile medicamentoase se tine cont şi de faptul ca administrarea parenterală este mai bine tolerată decât calea orală.

Se pot administra ca atare sau asociate cu perfuzii de electroliți sau substanțe energetice, prin aducere în setul de perfuzare, utilizând manşonul pentru perfuzare exterioară.

Sub forma de soluții perfuzabile se administreaza tuberculostaticele, unele antibiotice, antitricomonozice şi antilambliazici(exemplu: perfuzia cu Metronidazol şi Tinidazol).

Se foloseste şi perfuzia de uree pentru activitatea sa diuretica, în concentrație hiperosmotică 30%, asociată cu glucoză, fructoză sau clorură de sodiu, ca decompresiv intracranian în edeme cerebrale.

7. Soluții pentru dializă peritoneală şi hemodializă

Soluțiile pentru dializă peritoneală sunt soluții de electroliți, izotonice şi izohidrice cu plasma sanguină, sterile şi apirogene, utilizate pentru dezintoxicarea organismului, de obicei în cazurile în care unitatile de spital nu detin rinichi artificial.

Se administreaza prin peritoneu(semipermeabil) care este bine irigat, cu o suprafață de 2 m^2. Admistreaza prin osmoză, avnd loc un schimb de substanțe, de la concentrație mai mare la concentrație mai mică, până la echilibrarea concentrației în cele două compartimente.

Se introduce soluția în cavitatea abdominală folosind două catetere, unul pentru intrare, altul pentru evacuarea soluției; sau introducerea intermitentă a soluției prin acelaşi cateter, prin care se elimină.

Prin peritoneu, difuzează apă, electroliți, urce, substanțe rezultate din metabolism, substanțe toxice ce trebuiesc eliminate.

Se introduc 2 l soluție la 37^0C şi se lasă 1/2 oră, apoi este îndepărtată. Operația se repetă la 6 sau 12 ore cu o soluție proaspătă cand decongestionam organismul de substanțe toxice. Se elimină şi excesul de apă, folosind o soluție hiperosmotică(cu dublă osmolaritate față de cea obişnuită).

Aceste soluții conțin electroliți, glucoză, sorbitol, lactat de sodiu(in cazul instalarii acidozei, antibiotice(tetraciclină pentru combaterea infecțiilor pentru ca nu traversează membrana peritoneală).

Se prepară soluții concentrate care se diluează inainte de întrebuințare. În caz de hiperkalemie se scade continutul de K^+.

Concentrația se exprima pentru electroliți în g/l; g sau mg din ioni/l, mEq/1.

Soluțiile pentru hemodializă au aceeaşi compoziție numite şi soluții pentru rinichi artificiali. Sunt folosite în insuficiența renală gravă, intoxicații cu somnifere, sau pentru epurarea sângele de elemente toxice.

Pentru administrare este necesar un aparat ce prezinta o membrană semipermeabilă; astfel, de o parte aducem soluția de electroliți, cu conținut asemănător plasmei (300-400 mosmoli/l), în cealaltă parte este adus extracorporal sângele bolnavului; prin membrană se produc schimburile de substanțe.

Sunt necesare volume mari, intre 150 - 300 1itri 1ichid pentru o hemodializă de 6ore.

Se prepara soluții concentrate care se diluează la folosire. Hemodializa se realizeaza extracorporal.

Capitolul XIII

PREPARATE OFTALMICE

13.1. Generalități

Sunt soluții sau suspensii apoase, respectiv uleioase, conținând una sau mai multe substanțe active, fiind destinate administrării la nivelul mucoasei conjunctivale pentru tratamentul sau diagnosticarea maladiilor ochiului.

Principala formă farmaceutică administrată pe cale oculară o reprezintă soluțiile oftalmice aplicate sub formă de picături. În F.R. X sunt înscrise sub denumirea de Oculoguttae (Collyria); iar în Suplimentul 2004 al F.R. X poartă denumirea de Ophtalmica (Preparate oftalmice), fiind definite ca preparate farmaceutice sterile, lichide, semisolide sau solide, destinate administrării pe globul ocular şi/sau pe mucoasa conjunctivală, respectiv aplicarea în sacul conjunctival.

Preparatele oftalmice sunt utilizate în general pentru acțiune locală, superficială sau în profunzimea globului ocular. Se aplică fie pe mucoasa conjuctivală (în sacul conjunctival), pe cornee, fie la nivelul pleoapelor sau genelor, în scop terapeutic sau de diagnostic.

Preparatele pentru diagnostic sunt folosite pentru a facilita examinarea ochiului de către medicul oftalmolog.

13.2. Istoric

Medicamentele pentru ochi sunt printre primele preparate înscrise în papirusurile egiptene fiind menționate de Hipocrat şi Galenus în lucrările lor.

Denumirea provine de la cuvântul „Kollirion”(kolla = clei sau kollao = a aglutina) deoarece inițial aceste preparate aveau aspectul unor mici bastonaşe formate dintr-un clei. Astfel, la început colirele erau sub formă de pastă, obținute prin aglutinare unui minereu de stibină utilizat în antichitate pentru colorarea în negru a genelor sau pentru a da ochilor o strălucire mai mare.

În țara noastră, sunt înscrise pentru prima dată în ediția a III-a a Farmacopeiei Române, în capitolul destinat preparatelor de uz veterinar, fiind menționate trei colire:

- colirul cu sulfat de atropină;
- colirul cu azotat de argint;
- un colir opiaceu.

În Farmacopeea Română ediția a IV a apare monografia intitulată „Collyrum adstringens luteum” (colirul cu sulfat de zinc).

În Faramacopeea Română ediția a V a apare monografia de generalități „Collyria” şi colirele: „Collyrum adstringens luteum” şi „Collyrum argentum natrici” aceste monografii păstrându-se şi în edițiile următoare(respectiv a VI a şi a VII a).

În Farmacopeea Română ediția a VIII a, preparatele oftalmice sunt numite „Solutiones ophtalmicae”. Dar în Farmacopeea Română ediția a IX a aceste produse sunt numite „Oculoguttae”, şi sunt incluse monografii pentru şase preparate cu aplicare oftalmică.

Se păstrează denumirea de Oculoguttae şi în Farmacopeea Română ediția a X a dar rămân înscrise monografia de generalități şi doar trei pentru preparate: Oculoguttae atropini sulfatis 1%; Oculoguttae pilocarpini nitratis 2% şi Oculoguttae resorcinoli 1%.

13.3. Structura ochiului. Globul ocular şi anexe

Preparatele oftalmice trebuie să îndeplinească anumite condiții de calitate dar în realizarea lor se va ține seama şi de caracteristicile particulare ale locului de aplicare, respectiv mucoasa conjunctivală şi globul ocular.

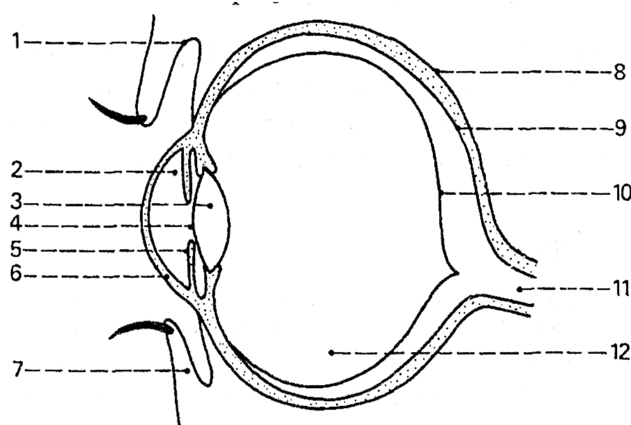


Fig.nr.22. Secțiune prin globul ocular
1 – conjunctiva; 2 – umoarea apoasă; 3 – cristalin; 4 – pupilă; 5 – iris; 6 – cornee; 7 – pleoape; 8 – sclerotica; 9 – coroida; 10 – retina; 11 – nerv optic; 12 – umoarea sticloasă

Globul ocular are formă sferică, puțin turtit, alcătuit din trei membrane suprapuse(3 tunici):

1) Tunica externă alcătuită din cornee, continuată cu sclerotică.
2) Tunica medie (uvela sau coroida) alcatuită din corpul ciliar şi iris.
3) Tunica internă sau retina.

Anexele globului ocular sau organele auxiliare sunt sprâncenele, pleoapele şi genele; conjunctiva şi aparatul lacrimal.

La administrare, picăturile pentru ochi vor ajunge în contact cu conjunctiva şi corneea.

Conjunctiva este o membrană subțire, transparentă, mucoasă, care formează joncțiunea dintre pleoape şi cornee, acoperind atât partea anterioară a globului ocular cât şi partea internă a pleoapelor; joncțiunea celor două constituind fundul de sac conjunctival.

Conjunctiva este o membrană bogat vascularizată, este locul principal unde are loc absorbția substanțelor medicamentoase administrate. La iritare se înroşeşte datorită dilatării vaselor de sânge. Inflamația conjunctivei este numită conjunctivită.

Corneea este un țesut transparent care formează partea anterioară a tunicii externe a ochiului. Nu este vascularizată, dar este puternic inervată, terminațiile nervoase, ciliare reprezintă calea senzitivă a reflexului corneean. Bogata inervație o face foarte sensibilă, astfel este țesutul cel mai sensibil la durere din organism.

Afecțiunile corneei sunt numite cheratite.

Corneea este formată din 3 straturi:

a) exterior - este un epiteliu foarte fin şi foarte fragil, de natură lipofilă;
b) parenchimul - stroma este hidrofilă;
c) la interior este endoteliu de natură lipofilă.

Corneea se continuă cu selerotica, o membrană fibroasă, opacă, albă, cu vase de sânge şi terminații nervoase, plasată sub conjuctivă, în partea anterioară întreruptă şi continuată de cornee.

Tunica medie (coroida) este situată în partea anterioară, continuată de corpul ciliar şi apoi de iris. Irisul are în mijloc un orificiu numit pupilă.

Tunica internă sau retina nervoasă a ochiului este peste coroidă, apoi retina ciliară şi retina iriană.

Mediile refrigerente ale globului ocular sunt:

1. corneea;
2. umoarea apoasă din camera anterioară şi posterioară;
3. cristalinul şi corpul vitros din spatele cristalinului.

Dintre organele anexe, interesează în mod particular, aparatul lacrimal care influențează biodisponibilitatea substanțelor medicamentoase. Glanda lacrimală este situată în unghiul extern al orbitei, în partea superioară şi este responsabilă cu secreția lacrimilor ce umezesc continuu suprafața corneei şi se scurg prin canalele lacrimale în sacul lacrimal şi de aici prin canalul naso-lacrimal în fosa nazală.

Datorită acestui lichid lacrimal ochiul normal este protejat de iritații şi inflamații prin diverse mecanisme: genele previn pătrunderea în ochi a particulelor mici de praf, reflexul de clipire este inițiat când un corp străin are tendința de a pătrunde în ochi.

Ochiul este spălat continuu de fluidul lacrimal ce conține lizozim, o enzimă antibacteriană.

Când ochiul este infectat, inflamat sau lezat, integritatea stratului superficial extern al ochiului este distrusă, mecanismele normale de apărare nu mai funcționează, agenții patogeni pătrund în țesuturile profunde ale globului ocular. Dacă țesuturile nu sunt vascularizate rezistența la infecții este mică, se produc ulcerații care favorizează pătrunderea agenților patogeni în profunzime.

13.4. Biodisponibilitatea colirelor

Picăturile de ochi sunt administrate la nivelul ochiului bolnav(când mecanismele de apărare normale nu funcționează) deci aceste preparate trebuie să fie sterile pentru a evita riscul de infectare.

La formularea colirelor vom lua în considerare şi faptul că odată cu mucoasele inflamate apare ulcerația.

De asemenea, sensibilitatea mucoaselor externe ale conjunctivei şi corneei cresc foarte mult când țesuturile sunt inflamate. Pe lângă senzația de jenă, iritarea ochiului stimulează producerea de lacrimi, la administrarea picăturilor. Există tendința spălării lor de fluxul lacrimal, micşorând timpul de contact al preparatului cu ochiul, cu micşorarea efectului terapeutic dorit.

Pentru a prelungi timpul de contact preparatele administrate trebuie să fie cât mai uşor tolerate de ochi, fiind reduse la minim cauzele de iritare.

Pentru preparatele oftalmice aplicate la nivelul mucoasei conjunctivale prelungirea timpului de contact se realizează prin formularea unor preparate care să îndeplinească caracteristicile de calitate.

Astfel, soluțiile trebuie să fie lipsite de particule în suspensie, izoosmotice cu secreția lacrimala; izohidrice(să aibă acelaşi pH cu lichidul lacrimal), să fie sterile.

În cazul suspensiilor oftalmice pe lângă condițiile de calitate de la soluții va fi necesar ca diametrul particulelor să nu depăşească 25 µm, din care cel mult 10% pot avea diametrul de cel mult 50 µm; vor avea formă sferică, fiind omogene ca formă. Numai în acest mod ele sunt uşor suportate iar tendința de lăcrimare va fi diminuată şi timpul de contact crescut.

Medicamentele destinate să acționeze local, doar la nivelul tunicii medii trebuie să ajungă într-o concentrație terapeutică în umoarea apoasă străbătând corneea. Ca urmare, în afară de timpul de contact, biodisponibilitatea este influențată şi de atingerea concentrației terapeutic active la locul de aplicare şi care la rândul său este influențată de gradul de ionizare al substanței active şi de coeficientul de repartiție lipide/apă.

Gradul de ionizare influențează penetrația prin cornee deoarece aceasta este nevascularizată. Permeabilitatea corneii este foarte selectivă şi influențată de diverşi factori.

Menționăm faptul că penetrația prin cornee este mărită când aceasta este lezată iar ca substanța medicamentoasă să străbată corneea este necesar ca moleculele să existe în soluție atât în formă lipofilă, cât şi în formă hidrofilă.

Ținând cont de aceste aspecte fiziopatologice, subtanțele medicamentoase, acizi slabi şi baze slabe, la pH-ul fiziologic(7,4) trebuie să existe în soluție într-un echilibru între forma ionizată hidrofilă şi cea neionizată lipofilă. Acestea vor avea capacitate de a pătrunde mai uşor prin cornee(de exemplu - sulfatul de atropină sau azotat de pilocarpină). Aceste substanțe există şi sub formă de săruri ionizate care la creşterea pH-ului formează alcaloizi bază(formă neionizată). Ele trec prin cornee

deoarece lacrimile au capacitatea de a tampona soluțiile la pH =7,4. Nu vor pătrunde dacă au fost preparate cu un sistem tampon la pH acid(fiind diferit de pH-ul mucoasei conjunctivale).

Ca urmare, substanțele care există numai în formă ionizată(exemplu - fluoresceina sodică) nu pot pătrunde prin epiteliu cornean.

Un alt factor care influențează biodisponibilitatea colirelor este coeficientul de repartiție lipide/apă: formele lipofile ale unor substanțe vor străbate mai uşor corneea, deci sunt mai active, producând un efect terapeutic fiind necesară o cantitate mult mai mică de soluție şi cu o concentrație redusă.

Dacă se urmăreşte acțiunea de suprafață, a substanțelor cu acțiune antiseptică sau anestezică, preparatele trebuie să fie bine formulate, deoarece oricât de slabă este penetrarea prin cornee, de cele mai multe ori o cantitate de substanță activă pătrunde suficient pentru a avea efect terapeutic.

Un rol important îl are pH-ul la penetrarea substanțelor medicamentoase prin cornee, care influențează şi toleranța preparatelor farmaceutice. Penetrarea prin cornee este influențată şi de concentrația substanțelor în soluție(tonicitatea), dar depinde şi de natura substanțelor active. Excepție se întâlneşte în cazul novocainei(când resorbția se realizează mai bine din soluții hipotone, care producând iritarea corneei măresc permeabilitatea acesteia) şi la conservanți. Este posibil ca soluțiile hipotone dacă produc iritarea să determine creşterea secreției lacrimale, aceasta diluează preparatul şi îl antrenează în fosa nazală şi soluția este spălată.

Penetrația prin cornee este influențată şi de activitatea de suprafață a substanțelor active şi de prezența unor adjuvanți cu proprietăți tensioactive.

Preparatele oftalmice după formulare şi mod de administrare pot fi unidoză şi multidoze.

Colirele unidoză se administrează în doză unică, vor fi formulate pentru o singură folosință, aplicate pe ochiul lezat, accidentat sau pentru intervenții chirurgicale. *Sterilitatea este o condiție de calitate obligatorie* la aceste preparate şi este asigurată aplicând una din metodele de sterilizare ale preparatelor injectabile, fie prin căldură umedă fie prin filtrare sterilizantă; nu se admite adaosul de conservanți.

Colirele multidoze sunt folosite pentru un tratament prelungit, sterilizarea se asigură de obicei prin adaos de conservanți.

13.5. Avantajele şi dezavantajele preparatelor oftalmice

Medicamentele oftalmice oferă o serie de avantaje şi anume:

Prin administrarea pe cale oftalmică se realizează tratamentul zonei oculare şi se adresează în special conjunctivei, corneei, tunicii medii anterioare(iris şi corp ciliar) dar şi aparatului lacrimal, regiuni ale ochiului care pot fi locul unor infecții sau care au fost lezate, deci este absolut necesar tratamentul local.

Terapia locală realizează o acțiune rapidă şi directă, cu concentrații mici de medicament. Astfel, prin admnistrarea colirelor se realizează concentrații terapeutice mult mai ridicate prin aplicare locală în țesuturile respective; această concentrație crescută în umoarea apoasă fiind favorizată de sistemul larg de spații limfatice ce comunică între ele şi permit absorbția rapidă a substanțelor medicamentoase.

Concentrația locală nu se poate obține pe cale sistemică datorită barierei hemato-oculare ce se opune traversării moleculelor de substanță activă.

Pentru a realiza tratamentul local colirele se pot formula în diverse preparate farmaceutice: soluții, suspensii, unguente, aerosoli, comprimate.

Calea oftalmică permite o administrare uşoară, rapidă, netraumatizantă şi nedureroasă. Administrarea formelor farmaceutice lichide(soluții, suspensii) se realizează cu instilatorul(prin picurare), direct în sacul conjunctival, prin mişcarea pleoapelor răspândite pe toată suprafața; unguentele oftalmice(ce vor conține substanțe antiseptice, antibiotice) se vor aplica cu ajutorul unor baghete din sticlă sau material plastic.

Cu toate avantajele prezentate anterior preparatele oftalmice prezintă şi *dezavantaje:*

Formularea, prepararea, condiționarea şi administrarea colirelor necesită exigențe de calitate crescute, datorate specificului strict local al leziunilor oculare şi ținând cont de sensibilitatea crescută a mucoaselor oculare care se accentuează în perioada de tratament dar şi a importanței ochiului, ca organ al văzului.

Soluțiile oftalmice, în special cele apoase sunt medii prielnice pentru dezvoltarea microorganismelor, putându-se produce infecții.

Aplicând o soluție necorespunzătoare se pot produce: microtraumatisme declanşând sistemul de apărare; apare senzația de durere, fotofobie, hipertermie, edeme ale conjunctivei.

Un alt dezavantaj al colirelor este reprezentat de durata scurtă de staționare a soluțiilor la nivelul ochiului(de câteva minute) fiind necesară administrarea picăturilor la intervale scurte de timp ceea ce poate determina iritarea mucoasei conjunctivale.

O serie de colire pot fi iritante datorită substanțelor active pe care le au în compoziție(de exemplu colirul cu idoxuridină cu actiune antivirala).

13.6. Formularea preparatelor oftalmice

Preparatele oftalmice sunt formulate cel mai adesea sub forma de soluții iar în cazul în care substanțele active sunt instabile în soluții apoase vor putea fi formulate sub formă de suspensii sau soluții oftalmice uleioase. Alteori tot datorită instabilității substanțelor active în soluție se pot condiționa sub formă de pulbere uscată prin liofilizare, sterilă, într-un recipient, iar separat în alt recipient vehiculul sterilizat sau o soluție apoasă ce conține conservant şi/sau alți stabilizanți(un sistem tampon). La administrare urmează să se dizolve sau să se disperseze substanța în vehiculul

respectiv. Cea mai preferată forma farmaceutică sunt soluțiile apoase fiind bine tolerate şi uşor de administrat.

Soluțiile vor fi preparate farmaceutice izotone, izohidrice şi sterile.

Ținând cont de toate aceste aspecte la formularea colirelor se vor lua în considerare următorii factori care influențează biosiponibilitatea acestora: sterilitate, izotonie, izohidrie, stabilitate, toleranța, lipsa particulelor în suspensie pentru soluții, timpul de contact cu mucoasa oculară şi penetrația.

Deoarece ochiul este un organ sensibil, la administrarea soluțiilor oftalmice se pot produce fenomene iritative de scurtă durată iar prin formularea acestora este de dorit să se obțină preparate cu toleranță acceptabilă, care influențează foarte mult efectul terapeutic.

Se va lua în considerare faptul ca soluțiile oftalmice să aibă caracteristici apropiate de cele ale secreției lacrimale, respectiv: punctul crioscopic al lichidului lacrimal = - 0,52^{0}C; pH-ul = 7,4; umoarea apoasă având indice de refracție 1,337.

13.6.1. Sterilitatea

Prin definiție colirele sunt forme farmaceutice sterile, pe toată durata de valabilitate şi administrare.

Dintre cei mai nocivi agenți microbieni amintim Pseudomonas aeruginosa care secretă o enzimă ce lezează colagenul, afectând fibrele țesutului corneean. Acest agent este răspândit foarte mult, contaminând uşor soluțiile oftalmice. Alte microorganisme care pot fi regăsite în preparatele oftalmice sunt: Stafilococus aureus, Escherichia coli, Proteus vulgaris, Bacillus subtilis, etc.

La preparatele administrate pe ochiul traumatizat se impun exigențe sporite de sterilizare. Astfel, soluțiile vor fi supuse unui tratament antimicrobian, eficace, respectiv vor fi sterilizate şi condiționate în recipiente cu o singură doză(colire unidoză) care nu trebuie să conțină conservanți.

Sterilizarea acestora se face prin metode de sterilizare sau prin preparare aseptică.

Sterilizarea propriu-zisă se realizeaza prin caldură umedă, în autoclav sau aplicând metoda de filtrarea sterilizantă (fig.nr.23).

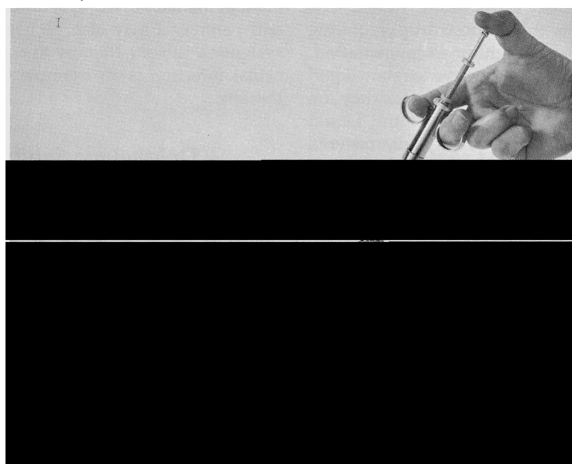


Fig.nr.23. Sterilizarea soluțiilor oftalmice prin filtrare

Sterilizarea în autoclav se realizează în recipientul final de condiționare. Se poate efectua la 115^{0}C timp de 30 minute sau la 121^{0}C timp de 15 minute.

Dacă la preparare se foloseşte un solvent corespunzător, atunci în condiții optime de pH, majoritatea substanțelor pot după dizolvare, să fie sterilizate în autoclav fără a se descompune.

Astfel, se recomandă la prepararea soluțiilor oftalmice folosirea unei soluție de acid boric 1,9% cu pH=4,7 pentru substanțele stabile la pH acid sau a unei soluții de clorură de sodiu 0,8%(Solvens pro oculoguttae), soluții ce vor fi sterilizate la 121^{0}C timp de 15 minute.

Pentru substanțele sensibile la temperaturi înalte, se recomandă sterilizare la 98^{0} - l00^{0}C cu condiția ca vehiculele folosite să fie în prealabil sterilizate şi preparatul să conțină un bactericid.

Sterilizarea prin filtrare necesită condiții aseptice de lucru, respectiv, vehiculele vor fi în prealabil sterilizate, toate operațiile de preprare(dizolvarea, filtrarea, umplerea şi închiderea) executându-se în spații sterile. Acest procedeu este utilizat atunci când în soluții sunt condiționate substanțe termolabile, îndepărtând totodată şi particulele insolubile existente obținându-se o soluție limpede.

Spațiile în care se lucrează trebuie să fie sterile, asemănătoare celor de la prepararea preparatelor parenterale, fiind recomandată şi sterilizarea încăperilor.

Pentru sterilizarea prin filtrare se folosesc filtrele Millipore cu diametrul de 0,22 µm. Fiind foarte subțiri, se ataşează pe un suport rigid şi apoi sunt adaptate la dispozitive asemănătoare seringilor hipodermice(fig.nr.). Aceste filtre pot fi folosite şi în farmacie pentru filtrarea de cantități mici de soluții oftalmice.

În cazul în care filtrele sunt refolosite se impune curățirea acestora după utilizare, evitând astfel contaminarea la o nouă folosire. Ar fi necesar ca filtrele să fie utilizate pentru o singură folosire.

Înainte de filtrare filtrele sunt sterilizate în autoclav.

Pentru preparate oftalmice cu vehicul neapos, se aplică metoda de sterilizare cu caldură uscată, în etuvă, la 160^{0}C, dar cu multă atenție pentru a nu afecta dopurile de cauciuc.

Se poate aplica pentru sterilizarea colirelor şi metoda de sterilizare cu radiații ionizante, dar numai atunci când preparatele oftalmice conțin substanțe active sensibile la căldură(termolabile) şi care trebuie suspendate în solventul lipofil. Metoda se aplică şi pentru sterilizarea recipientelor, sistemelor de închidere confecționate din material plastic, când se utilizează metoda de sterilizate cu gaz(oxid de etilenă).

La preparatele multidoze, asigurarea sterilității este mai greu de realizat, deoarce după prima deschidere a flaconului se produce contaminarea colirului cu agenți patogeni ce pot determina suprainfectarea ochiului. De asemenea, pot duce la modificări ale pH-ului, alterarea substanțelor active şi chiar modificări ale aspectului preparatului.

Pentru evitarea contaminării se recomandă adăugarea unor substanțe antiseptice, antibacteriene, antifungice. Şi aceste colire pot fi sterilizate la preparare, dar pentru asigurarea sterilității în timp, trebuie să conțină şi agenți antimicrobieni.

Agenții antimicrobieni, folosiți la prepararea colirelor vor fi substanțe care trebuie să prevină creşterea şi dezvoltarea microorganismelor ce pătrund în preparate în timpul utilizării dar şi administrării. Astfel, agenții antimicrobieni (conservanții) vor îndeplini o serie de condiții de calitate:

- să fie activi față de un număr mare de microorganisme(bacterii, fungi, virusuri);
- acțiunea lor să nu fie influențată de pH-ul soluției;
- să aibă efect de durată;
- să fie solubili în apă;
- să prezinte inocuitate față de organismul uman.

Cei mai utilizați compuşi sunt ***derivații de fenilmercur***: acetatul, nitratul sau boratul de fenil mercur (prevăzut şi în FR X). Se vor folosi în concentrații de 0,002 g‰ sau 0,00l g‰ fiind activi față de germenii Gram (+), Gram(-) şi fungi, la diferite valori de pH, dar activitatea maximă este la pH alcalin. Nu sunt activi față de spori. Sunt incompatibili cu: halogenurile, săruri de aluminiu sau alte metale; săruri de amoniu, compuşii cu sulf.

De menționat că acțiunea boratului de fenilmercur este micşorată de E.D.T.A. disodic, unii agenți de suspendare, agenți umectanți(tween 80). Poate fi absorbit de dopurile de cauciuc.

Nu este iritant pentru ochi, la concentrații uzuale; la administrări prelungite se pot produce depuneri de mercur intraoculare, ducând la alergii şi cheratopie(depuneri în cornee), este cazul colirelor folosite îndelung în glaucom.

Tiomeresalul (mertiolatul de sodiu) este activ la concentrații 0,005 - 0,01%. Este un bacteriostatic şi fungistatic formând legături covalente cu grupările sulfhidril ale enzimelor celulelor bacteriene. Uşor solubil în apă, mai activ decât boratul de fenilmercur la valori mai mici de pH.

Stabilitatea lui în soluție este maximă la pH neutru, când poate fi sterilizat la autoclav. Şi activitatea tiomersalului este micşorată de E.D.T.A. disodic, tiosulfat de sodiu şi poate fi absorbit de cauciuc. Este incompatibil cu multe săruri de alcaloizi, clorură de benzalconiu şi săruri de metale grele.

Clorura de benzalconiu (o sare cuaternară de amoniu) se comportă ca tensioactiv cationic, fiind utilizat la concentrația de 0,0l%. Acționează asupra unui număr mare de germeni Gram (+) şi Gram (-), acțiunea fiind mai puternică la pH=8(slab alcalin), producând creşterea permeabilității membranei celulei bacteriene. Este uşor solubil în apă, soluția apoasă fiind stabilă în absența aerului şi luminii, putându-se steriliza la autoclav. Având şi proprietăți tensioactive va determina iritarea țesutului ocular, măreşte permeabilitatea transcorneană a unor substanțe insolubile în faza lipofilă. Dar la concentrație mai mare devine iritant pentru

ochi. Prezența compuşilor macromoleculari şi ai ionilor de Mg^{2+}; Ca^{2+}; K^{+} micşorează activitatea sa; în schimb este potențată de alcoolul benzilic, alcoolul fenil etilic şi E.D.T.A. disodic. Este puțin absorbit de cauciuc. Prezintă incompatibilități cu substanțe anion active, ioduri, citrați, nitrați, salicilați, sulfat de zinc şi unele sulfamide.

Acetatul de clorhexidină (un dezinfectant cationic) este activ la concentrație de 0,01% şi eficace față de germeni Gram (+) şi unii germeni Gram(-), acționând prin ruperea membranei celulare. Este inactiv față de sporii bacteriilor, fungi şi virusuri. Acționează la neutralitate sau la pH slab alcalin. Activitatea sa antimicrobiană este micşorată de prezența materiilor organice, compuşii insolubili ai zinc, calciu şi magneziu şi favorizată de E.D.T.A.- disodic. Soluțiile oftalmice care conțin acetat de clorhexidină nu pot fi sterilizate la cald, deoarece acesta se descompune parțial, cu formare de 4-cloranilină. Este stabil în soluție la pH 5 - 6. Este bine suportat de ochi, dar uneori poate da reacții alergice. Este compatibil cu multe substanțe active folosite la formularea picăturilor pentru ochi.

Clorbutanolul este eficace în concentrații de 0,5%. Are acțiune bacteriostatică față de germenii Gram (+), Gram (-) şi fungi. La utilizare mai îndelungată este chiar bactericid. Datorită solubilității sale în apă(1:130), la rece poate precipita din soluții suprasaturate. La asociere cu substanțe active, care au ele însele acțiune bactericidă, putem micşora concentrația clorbutanolului. Este un compus volatil, în soluție este stabil la pH acid; în mediu neutru sau alcalin hidrolizează cu formare de HCl; hidroliza fiind accelerată de încălzire(deci nu se poate steriliza). Este sensibil la acțiunea radiațiilor UV, se conservă ferit de lumină. Ca substanță este bine tolerat de ochi şi este compatibil cu majoritatea substanțelor folosite în oftalmologie, dar poate fi inactivat de fluoresceină.

Nipaesterii mai puțin activi, pot da o stare de disconfort la administrare, de aceea sunt folosiți mai rar.

Alcoolul feniletiilc este activ în concetrație de 0,25 - 0,60%. Este mai eficient la asociere cu derivați organomercuriali sau clorură de benzalconiu. Nu este iritant pentru mucoasa conjunctivală, fiind compatibil cu foarte multe substanțe.

Sulfatul de polimixină este eficace pentru culturi de Psedomonas aeruginosa. Este activ la concentrații de 1000 UI/ml. Se asociază cu clorura benzalconiu. Este indicat numai în infecții cu Pseudomonas aeruginosa.

2. Izotonia

Soluțiile oftalmice trebuie să aibă aceeaşi presiunea osmotică cu lichidul lacrimal, care la rândul său are acelaşi punct crioscopic cu sângele(-0,52 C) şi aceeaşi presiune osmotică; aceste caracteristici sunt echivalente cu cele ale soluției de clorură de sodiu 0,9%.

Presiunea osmotică nu influențează pasajul substanțelor medicamentoase decât în cazul când hipotonicitatea sau hipertonicitatea deteriorează stratul epitelial provocând iritații.

În mod ideal, soluțiile oftalmice trebuie să fie izotone cu lichidul lacrimal chiar dacă tonicitatea soluțiilor are importanță numai în momentul administrării. După administrare, colirele sunt imediat diluate de către lichidul lacrimal, astfel încât în cazul colirelor diferența între izotonicitate şi izoosmoză nu are o valoare practică semnificativă.

Ochiul normal tolerează mai bine soluțiile hipertone decât cele hipotone motiv pentru care se recomandă ca soluțiile hipotone să se izotonizeze. Dacă se administrează cantități mici de soluții, instilarea nu influețează osmoza lichidului lacrimal. Din punc de vedere osmotic, soluțiile a căror concentrații corespund la o soluție de 0,6 – 2% clorura de sodiu nu provoacă intoleranță.

La administrarea unui colir hipertonic acesta va provoca imediat după administrare o secreție de lacrimi care va dilua picătura de soluție instilată.

La ochiul inflamat, este recomandat ca picăturile de ochi să fie formulate astfel încât izoosmoza să fie cât mai apropiată de a secreției lacrimale.

Soluțiile puternic hipotone pot însă da temporar edeme ale corneii diminuând vederea; sau dureri până când lacrimile vor dilua soluția.

Dacă lichidul lacrimal este deficitar, toleranța este mai mică.

Astfel, conform F.R. X soluțiile hipotone se izotonizează. Atunci când substanța activă este în concentrație sub 1g%, soluția izotonică se realizează dizolvând substanța activă într-o soluție izotonică sterilă; când substanța activă depăşeşte concentratia de 1g% soluția se izotonizează adăugând o substanță izotonizantă, într-o cantitate calculată cu ajutorul formulei de la monografia Iniectabilia din FR X:

$$m = \frac{0,2308 - (ci + c_1 i_1 + c_2 i_2 + ...)}{i'} M_r$$

m - reprezintă cantitatea de substanță necesară pentru izotonizarea a 1000 ml soluție (exprimată în grame);

C, C_1, C_2 – raportul între concentrația ‰ şi masa moleculară a substanțelor conținute în soluția de izotonizat;

i, i_1, i_2 – coeficienții de disociere ai substanțelor din soluția de izotonizat;

M_r – masa moleculară relativă a substanței izotonizante;

i’ – coeficientul de disociere al substanței izotonizante.

Cel mai utilizat izotonizant este clorura de sodiu, componentă de bază a secreției lacrimale, iar în caz de incompatibilitate cu substanțele active se poate folosi azotatul de sodiu sau de potasiu, acidul boric (pentru substanțe stabile în mediu acid), glucoza, sau amestecuri tampon care corectează atât tonicitatea cât şi pH-ul.

Stabilirea cantității de izotonizant, se poate calcula şi în funcție de formula bazată pe scăderea punctului de congelare:

$$x = (0,52 - a) \cdot c/b$$

unde: x = cantitatea(g) de substanță izotonizantă necesară pentru a izotoniza 100 ml soluție injectabilă hipotonică;

a = punctul crioscopic al soluției de analizat;

b = punctul crioscopic al soluției susbtanței izotonizante;

c = cantitatea(g) de substanță izotonizantă care dizolvată în 100 ml apă distilată dă o soluție cu punct crioscopic b.

Soluțiile coloidale nu se izotonizează.

13.6.2. Izohidria

În unele cazuri este dificil să obținem soluții oftalmice cu acelaşi pH cu lichidul lacrimal pentru că trebuie să asigurăm şi stabilitatea substanțelor active care uneori nu este favorizată de aceste condiții(nefiind stabile la pH = 7,4 al secreției lacrimale).

Soluțiile oftlamice care au acelaşi pH cu lichidul lacrimal sunt considerate izohidrice cu acesta.

Lichidul lacrimal are capacitate de tamponare. Instilarea unei cantități mici de soluție oftalmică(1 – 2 picături) determină imediat intensificarea secreției de lacrimi care poate neutraliza caracterul acid sau bazic al soluției administrate. Dar sunt o serie de substanțe active care în soluție apoasă dau reacție puternic acidă sau alcalină şi care nu pot fi tamponate în mod natural. În urma rezultatelor unor cercetări de laborator, valorile de pH tolerate de ochi şi admise variază între 4,5 şi 9,0.

În general, se recomandă să se prepare soluții oftalmice tamponate, dar pH-ul acestora va fi ales în primul rând în funcție de stabilitatea substanțelor medicamentoase şi abia după aceea în funcție de toleranța şi efectul lor fiziologic.

În cazul băilor oculare capacitatea lacrimilor de tamponare nu mai poate avea efect datorită cantităților mari de soluție de aceea la prepararea lor trebuie să se realizeze izohidria.

13.6.3. Stabilitatea

În grupul preparatelor oftalmice, stabilitatea este diferită de la o formă farmaceutică la alta dar dintre acestea cele mai expuse alterărilor sunt soluțiile oftalmice apoase.

Soluțiile oftalmice preparate în industrie au o valabilitate de la 1 până la 5 ani iar preparatele obtinuțe în farmacie se păstrează până la 2 luni. După deschiderea flaconului valabilitatea preparatelor este de maxim 12 zile, timp în care se poate utiliza. Durata de valabilitate a preparatelor oftalmice depinde de stabilitatea chimică a principiilor active şi de condițiile de calitate asigurate în timpul preparării.

În soluție principiile active pot suferi o serie de reacții de hidroliză, oxido-reducere, racemizare, etc. Stabilitatea colirelor este influențată de o serie de factori: externi(lumina, temperatura, aerul) şi interni(natura solventului, pH-ul soluției, natura substanțelor auxiliare prezente în colir).

Factorii externi pot fi mai uşor îndepărtați printr-o condiționare şi conservare adecvată a preparatelor. Astfel, pentru a înlătura acțiunea oxigenului din atmosfera, se foloseşte ca şi solvent apa distilată proaspăt fiartă şi răcită, când prin fierbere are loc dezaerarea acesteia. Dacă nu se foloseşte acest solvent se poate îndepărta aerul din flaconul de condiționare înainte de închiderea acestuia prin barbotarea unui gaz inert(azotul, în cazul preparatelor industriale). Pentru a feri preparatele de acțiunea radiațiilor UV se condiționează preparatele în flacoane de culoare brună. În plus, se recomandă păstrarea colirelor la loc răcoros şi ferit de lumină.

Reacțiile de degradare care pot avea loc în soluțiile oftalmice sunt şi rezultatul acțiunii factorilor interni.

Natura solventului care poate influența stabilitatea preparatelor este restrânsă doar la soluțiile în care solventul este apa, fiind şi solventul recomandat de FR X pentru prepararea colirelor. Astfel, apa favorizează o serie de reacții de degradare hidrolitică. Înlocuirea apei cu un solvent anhidru, miscibil cu apă nu este posibilă deoarece sunt iritanți pentru mucoasa conjunctivală(de exemplu: propilenglicol, polietilenglicol, glicerina).

Substanțele auxiliare folosite la prepararea colirelor pot influența stabilitatea principiilor active. Polisorbatul 80(tween 80), clorura de benzalconiu pot favoriza o serie de reacții redox grăbind colorarea soluției(în cazul asocierii în colirul cu cloramfenicol sau cu sulfamide).

pH-ul soluțiilor oftalmice este un factor important care influențează stabilitatea substanțelor medicamentoase condiționate în soluții apoase. Alcaloizii şi anestezicele locale utilizate în oftalmologie sunt esteri care pot hidroliza în soluție apoasă, reacții care sunt influențate de valoare pH-ului. După incorporarea substanțelor medicamentoase în apă se va ține cont de pH-ul care va rezulta în urma dizolvării. Hidroliza esterilor este influențată de acest pH, de aceea s-au stabilit în timpul unor cercetări cinetica de hidroliză pentru fiecare susbtanță. La prepararea colirelor se va ține seama şi de faptul că sunt bine tolerate de mucoasa conjunctivală, soluțiile oftalmice cu pH neutru. Dar nu întotdeauna acest pH va determina o stabilitate a substanței medicamentoase. Din acest motiv la prepararea colirelor, între valoarea de pH, toleranță şi efectul terapeutic se va stabili o corelare dar ținându-se cont în primul rând de asigurarea stabilității substanței active şi numai în planul al doilea de toleranța preparatului.

Studiile demonstrează că soluțiile oftalmice cu pH care asigură stabilitatea substanțelot active, pe o perioada de timp îndelungată nu sunt bine tolerate.

13.6.4. Toleranța

Substanțele active şi cele auxiliare pot cauza reacții de sensibilizare - reacții alergizante(cele care conțin anestezice locale sau la preparate cu ioduri, sulfamide, antibiotice sau corticosteroizi).

Unele medicamente au acțiune iritantă proprie, exemplu clorhidratul de tetracaină, sărurile de zinc, compuşii cuaternari de amoniu, în concentrații mari, se absorb prin cornee, iar în concentrație mai mare decât cea necesară duc la apariția efectelor iritative.

Substanțele tensioactive măresc permeabilitatea, producând iritare şi leziuni superficiale, prin denaturarea proteinelor din cornee.

Soluțiile uleioase sunt mai bine tolerate, nefiind iritante, permițând un contact prelungit cu mucoasa oculară.

Strâns legată de eficiența terapeutică a unui preparat este tolerabilitatea, asigurând şi o biodisponibilitate bună preparatelor oftalmice.

Toleranța depinde de natura substanțelor active, de izotonia colirului, solventul folosit, izohidria prepratului şi folosirea substanțelor auxiliare(sisteme tampon, antioxidanți, conservanți, etc.).

Astfel, toleranța se realizează printr-o tonicitate corespunzătoare, o valoare potrivită de pH şi prin asigurarea sterilității pentru prevenirea impurificării cu microorganisme.

13.6.5. Timpul de contact la nivelul mucoasei conjunctivale şi penetrația

Efectul terapeutic al unui colir depinde într-o mare măsură de timpul de contact cu mucoasa conjunctivală cât şi de stabilitatea substanțelor medicamentoase.

Vom ține cont pentru biodisponibilitatea colirelor, de răspunsul organismului la administrarea preparatelor oftalmice. Astfel, după instilarea unei picături de soluție oftalmică(50μl) în lichidul din sacul conjunctival cu o capacitate normală de 7 - 10μl până la 30μl determină instantaneu o revarsare în sistemul de drenaj naso-lacrimal şi acțiunea de clipire a pleoapelor. Ca urmare, cele mai multe medicamente vor fi eliminate în proporție mare, în 30 de secunde iar întreaga cantitate va fi eliminată după cel mult 20 minute. Pentru a realiza un contact prelungit al substanțelor active cu mucoasa conjunctivală, ceea ce va mări durata de acțiune, se recomandă utilizarea agenților de creştere a vâscozității. Cu ajutorul acestor agenți de vâscozitate putem reduce şi drenajul lacrimilor, realizând absorbția unei cantități mari de substanță activă, cu prelungirea efectului terapeutic, reducerea dozei de substanță determinând o creştere a biodisponibilității.

13.6.6. Impuritățile în soluțiile oftalmice

Soluțiile oftalmice trebuie să fie practic lipsite de particule vizibile cu ochiul liber, filtrarea făcându-se până la obținerea de soluții perfect limpezi. Pentru a obține soluții perfect limpezi vom aplica fie metoda de filtrare prin materiale filtrante, fie filtrarea sterilizantă când vor fi eliminate şi microorganismele.

Pentru suspensii, FR. X recomandă examinarea la microscop a unei anumite cantități suspensie, în care dupa examinare, 90% din particule să nu depăşească 25 μm şi numai 10% pot avea până la cel mult 50 μm.

13.7. Materii prime

Pentru formularea colirelor se folosesc ca materii prime: substanțe active, solventi şi subtante auxiliare(adjuvanti).

Substanțele active pot fi de natură diferită, respectiv: antiinfecțioase, antibiotice, chimioterapice, antifungice, antivirale; antiinflamatoare(steroidiene, nesteroidiene), anestezice locale, cicatri-zante, miotice, midriatice şi cicloplegice(epinefrina, fenilefrina**),** sedative; ioduri şi vitamine pentru combaterea cataractelor; substanțe pentru diagnostic; lacrimi artificiale pentru ochiul uscat, condiționate sub forma de dispersii de macromolecule asociate cu electroliți.

Toate substanțele active trebuie să corespundă condițiilor de calitate, respectiv sa prezinte puritate chimica, fizica şi inocuitate.

Vehiculele reprezinata un grup restrans avand în vedere particularitatile mucoasei conjunctivale. Astfel, se recomanda utilizarea apei distilate, proaspăt fiartă şi răcită, apa pentru preparate injectabile, uleiul de floarea soarelui neutralizat şi sterilizat sau alte uleiuri vegetale: de arahide, măsline, sesam.

Ca ***adjuvanți*** se folosesc substanțe cu diverse roluri: izotonizanți, corectori de pH(substanțe sau sisteme tampon), solubilizanți, stabilizanti chimici, agenți de mărire a vâscozității soluțiilor; agenți antimicrobieni (conservanți). Aceste substanțe auxiliare să prezinte compatibilitate fizică, chimică şi terapeutică cu substanțele active şi cu alți adjuvanți din formulă, compatibilitate cu recipientul de condiționare, să fie lipsite de toxicitate şi sa nu fie iritante pentru țesutului conjunctival, dar eficiente pe toată durata termenului de valabilitate, dar şi în timpul folosirii colirului. De asemenea, trebuie sa permita sterilizarea preparatului final.

13.8. Prepararea soluțiilor oftalmice

La obtinerea soluțiilor oftalmice trebuie sa tinem seama de faptul ca trebuie sa indeplineasca cel putin patru condiții de calitate: eficacitate terapetuica, să fie bine tolerate, stabile şi lipsite de contaminare microbiologica.

Dintre condițiile de calitate sau problemele ridicate la formularea şi prepararea picăturilor pentru ochi, cea mai importantă este izohidria, ajustarea pH-ului acestora. Astfel, se asigură toleranța picăturilor oftalmice, deci biodisponibilitatea. Un alt aspcet il reprezinta asigurarea stabilitatii substanțelor active. Orice substanță în soluție are o

stabilitate maximă la un anumit pH sau într-un domeniu de pH. Aceasta se asigură prin adaosul de substanțe sau sisteme tampon.

Nu totdeauna stabilitatea este maximă la pH-ul la care tolerabilitatea este optimă. Iata de ce trebuie făcut un compromis între valoarea ph-ului de stabilitate şi cel de tolerabilitate.

Lacrimile au suficientă capacitate de tamponare a preparatelor instilate în cantități mici, în sacul conjunctival; din acest motiv, în general se pot administra soluții cu pH cuprins între 5 - 10,5 fără a produce disconfort la administrare.

Limitele de pH acceptate sunt foarte diferite, astfel Farmacopeea Austriacă admite un interval de pH între 5 - 8,5; Farmacopeea Franceză între 6,4 - 7,8 iar Farmacopeea Elvețiană admite valori între 6,7 - 8,7.

În general, soluțiile care au în compoziția lor un sistem tampon, la pH acid sau alcalin şi soluțiile netamponate, dar foarte acide (tartrat de adrenalină, pilocarpină HCl) sunt mai greu suportate, determinand o lăcrimare accentuata. în acest caz, trebuie adăugați adjuvanți care să mărească tolerabilitatea prin mărirea pH-ului sau prin mărirea vâscozității.

Soluțiile alcaline sunt mai bine tolerate ca cele acide. Cel mai bine tolerate sunt soluțiile cu pH cunprins intre 7,3 - 9,3 iar cele puternic iritante au pH-ul sub 5,8 şi peste 11,4. pH-ul poate uneori influența şi efectul medicamentelor prin potențarea acțiunii lui, mărind permeabilitatea prin cornee; astfel dacă înainte de administrarea clorhidratului de pilocarpina se administreaza 2 picături dintr-o soluție tampon borat cu pH = 9, se măreşte puterea de penetrare prin cornee a substanței active, formându-se alcaloizi bază care trec prin stratul lipofil (efect de pre-tamponare).

Este necesar ca sistemele tampon folosite la corectarea pH-ului să aibă o capacitate slabă de tamponare pentru a nu contracara efectul de tamponare al sistemului tampon din secreția lacrimală.

In cazul în care se prepara băile oculare, care sunt folosite în cantități mari, se va avea în vedere capacitatea redusa de tamponare a lichidului lacrimal fiind aproape fără efect, de aceea aceste preparate trebuie să fie izohidrice.

Pentru tamponarea picăturilor de ochi se folosesc, fie o substanță (carbonat acid de sodiu sau acid boric) sau unul dintre sistemele tampon:

- sistemul borat $H_3BO_3/Na_2B_4O_7$, variind cele 2 componente se obține un pH = 6,8 - 9,1; este sistemul tampon folosit pentru picăturile oculare cu cloramfenicol(pH 7), cu săruri de alcaloizi - sulfat de atropină sau nitrat de pilocarpină;
- sistemul fosfat: NaH_2PO_4/Na_2HPO_4, variind proporția celor doi fosfați obținem pH = 4,5 – 8,5 folosit pentru picăturile oftalmice cu neomicină sau prednisolon-fosfat de sodiu.
- Mai rar folosit este sistemul citrat pentru obtinerea unor valori de pH = 2,5 - 6,5 utilizat la colirul cu idoxuridină sau benzilpenicilină.

Aceste sisteme tampon sunt stabile la temperaturi ridicate(putând fi astfel, sterilizate la autoclav); neiritante pentru ochi la concentrațiile folosite şi compatibile

cu substanțele active. Totuşi pot apărea unele incompatibilități. Exemplu: sistemele borat şi fosfat sunt incompatibile cu unele săruri anorganice: Zn, Ca. Tamponul borat formează chelați cu polioli; glicerină sau alcool polivinilic.

O alta condiție de calitate care trebuie luata în considerare în timpul prepararii soluțiilor oftlamice este asigurarea stabilității chimice a substanțelor active în soluție, majoritatea fiind soluții oftalmice şi multe dintre substanțele medicamentoase în soluție apoasa şi în anumite condiții pot suferi o serie de reactii de instabilitate.

De aceea numai soluțiile oftalmice realizate în industrie au un termen mare de valabilitate 3-5 ani, dar şi în cazul lor sunt valabile o perioada de 15 – 30 zile din momentul deschiderii flaconului.

Soluțiile oftalmice preparate în farmacie prezinta o valabilitate de 15 - 30 de zile maximum 60 de zile.

Pentru ambele preparate(atat industriale cât şi cele din receptura) conținutul în substanța activă trebuie să se mențină la cel puțin 90% din concentrația declarată.

Durata de valabilitate depinde de stabilitatea chimică a substanțelor active şi prezenta sau absența agenților de stabilitate.

Cele mai frecvente reacții de degradare care pot sa apara sunt hidroliza, oxido - reducerea sau racemizarea şi sunt influențate de natura solventului, pH-ul soluției, natura substanțelor auxiliare şi de o serie de factori externi: lumină, temperatură, aer, microorganisme.

În mediu apos, reacțiile de descompunere prin hidroliză sunt mult accentuate. Pentru asigurarea stabilitatii, pe lângă păstrarea la rece, se recomandă realizarea unui pH la care viteza de hidroliză este minimă.

La substanțele farmaceutice usor hidrolizabile în soluție apoasa, alegerea pH-ului este data în primul rând de asigurarea stabilității şi în al doilea rând de realizarea toleranței optime.

Dacă stabilitatea nu poate fi asigurată la nici o valoare de pH suportată de ochi se recurge la condiționarea sub forma de pulbere uscată într-un flacon ermetic închis şi se sterilizează, iar solventul este condiționat separat; la folosire urmează să dizolvăm sau să suspendăm substanța în vehiculul respectiv.

Pentru substanțe ce pot suferi reacții de oxido-reducere, stabilizarea lor se poate asigura prin adăugarea de antioxidanți, alături de agenți de complexare pentru a indeparta urmele de metale grele. Pentru substanțele foarte sensibile se îndeparteaz aerul cu un gaz inert(de exemplu, azot). Un astfel de exemplu il reprezinta soluția cu adrenalină sau sulfacetamidă la care pentru o protectie în plus se recomanda pastrarea în condiții ferite de lumină.

Ca antioxidanți se pot folosi: metabisulfit de sodiu în preparatele cu soluție acida sau sulfit de sodiu în cele alcaline. Ambele substanțe sunt solubile în apă şi stabile în absența luminii.

Metabisulfitul de sodiu are şi proprietăți antimicrobiene acționând prin formarea SO_2 şi acidul sulfuros, rezultati în urma reacției de descompunere a

metabisulfit în mediu acid. De retinut ca micşorează acțiunea bactericidă a boratului de fenil mercur, evitandu-se astfel asocierea.

Agenții de chelare - complexare sunt substanțe sinergice care potențează acțiunea antioxidanților prin îndepărtarea urmelor de metale grele, care catalizează reacțiile oxido-reductoare.

Vom avea în vedere faptul ca aceşti agenți chelanți măresc acțiunea conservanților. Astfel, asocierea E.D.T.A - Na cu clorură de benzalconiu face posibilă folosirea unei cantități mai mici de clorură de benzalconiu pentru acțiunea bactericidă.

E.D.T.A.- Na este uşor solubil în apă, stabil la încălzire.

Un alt factor care influențează biodisponibilitatea colirelor este vascozitatea. Soluțiile vâscoase măresc timpul de contact colir/mucoasă oculară, îmbunătățindu-se eficacitatea şi toleranța.

În acest scop sunt folosite dispersiile de macromolecule ce micşorează producerea reflexă de lacrimi, evitând îndepărtarea soluției.

La instilarea unei soluții apoase se introduc în ochi aproximativ 50 μl care reprezintă echivalentul unei picături, în timp ce capacitatea sacului conjuctival este de 7-10 μl, maxim de 25-30 μl. Ca urmare, din picătura instilată, majoritatea se scurge în canalul lacrimal şi în sistemul de drenaj naso-lacrimal. Cea mai mare cantitate se pierde în primele 10 - 20 minute de la administrare, timp care nu este suficient pentru absorbtia sau instalarea actiunii terapeutice.

Prin mărirea vâscozității lichidului instilat până la 15 cP, se diminuează mult drenajul lacrimal şi se măreşte timpul de contact dintre substanta medicamentoase şi mucoasa conjunctivala.

Macromoletulele folosite în acest scop sunt derivații de celuloză(metilceluloza - MC, carboximetilceluloza sodica - C.M.C.Na, hidropropil metilceluloza - H.P.M.C.), alcool polivinilic - A.P.V., polivinilpirolidona - P.V.P., polietilenglicoli - P.E.G., carbopolii şi dextranii.

Pentru a putea fi utlizati la prepararea colirelor, aceste macromolecule trebuie sa indeplineasca o serie de condițiile de calitate şi anume:

- să fie hidrosolubile;
- să dea soluții transparente;
- să nu reacționeze cu substanțele active şi auxiliare;
- să aibă indice de refracție n_{Δ}^{20} asemănător cu al lichidului lacrimal 1,334 - 1,337;
- să fie bine tolerate;
- să nu optureze căile lacrimale;
- să poata fi sterilizate.

Unele macromolecule se apropie de aceste cerințe: H.P.M.C. şi A.P.V.; M.C.

Astfel, M.C. da dispersii apoase cu n_{Δ}^{20} apropiat de al lichidului lacrimal şi nu distorsionează vederea. Se foloseşte M.C. 4000, în concentrații diferite(0,25 –

0,50%), în funcție de gradul de polimerizare. Peste concentratia de 2%, M.C. formează gel, ce este folosit pentru obtinerea unguentelor oftalmice.

Dispersiile de M.C. sunt neutre, stabile la pH-ul tolerat de ochi. Nu sunt medii prielnice pentru dezvoltarea microorganismelor şi stabilitatea lor nu este influențata de actiunea luminii.

Ca dezavantaj al dispersiilor de macromolecule este faprul ca prin încălzire se distruge dispersia, ca urmare a micşorării solubilității lor.

Sunt compatibile cu majoritatea conservanților din preparatele oftalmice, prezintă inerție chimică. Prezinta instabilitate prin reducerea vâscozitatii la asocierea cu cantități mari de electroliți sau pot complexa macromoleculele ce substanțele tensioactive întârziind penetrarea prin cornee.

H.P.M.C. = hipromeloză, are solubilitate mai bună, dând soluții mai clare, compatibilă în soluții cu sărurile prezente.

A.P.V. este un bun agent de mărire a vâscozității, având şi proprietăți umectante marcate. Au diverse grade de polimerizare; folosite concentrații de 1,4-4%.

Sunt soluții transparente, incolore, cu n_{Δ}^{20} = 1,338, cu vâscozitate mică 4 - 40 cP avantajoasă pentru soluții, se pot steriliza prin filtrare, având vâscozitate mică, dar au capacitate de aderare pe mucoasa oculară mare.

Se poate steriliza la cald. Este compatibil cu conservanții obişnuiți.

Se îngroaşă la amestecare cu $NaHCO_3$; Na_2SO_4; $Na2B4O_7$, H_3BO_3; cu ultimele două dă complecşi.

P.V.P. este foarte mult utilizat şi micşorează iritarea produsă de soluția oftalmică. Se foloseşte în concentrație de 3,5%.

Soluția fiind tamponată şi izotonizată pentru a fi asemănătoare lichidului lacrimal, pentru picături de ochi cu sulfat de atropină, săruri de pilocarpină şi sulfacetamidă. Se sterilizează la cald sau prin filtrare bacteriană, soluția având o vâscozitate scăzută.

Proprietățile tensioactive sunt imprimate fie de unele substanțe active cu asemenea proprietăți, fie de unii adjuvanți.

Substanțele tensioactive măresc pătrunderea oculară prin umectarea corneii, mărind solubilitatea unor substanțe active, mărind concentrația, influențând volumul şi greutatea picăturilor; numărul de picături mărindu-se deci picăturile micşorându-se, se modifică cantitatea administrată.

Cei anioniactivi sunt mai greu de suportat, cei catioinici şi neionici sunt mai bine suportați.

Unii tensioactivi cationici sunt şi conservanți; de exemplu clorura de benzalconiu este şi conservant şi tensioactiv.

Mărirea penetrației poate fi realizată şi cu esențe vegetale: ulei de pin, scorțişoară, eucalipt, lămâie = promotori ai absorbției corneene.

13.9. Alte forme farmaceutice oftalmice

In categoria preparatelor oftalmice sunt incluse şi loțiunile pentru ochi, prevăzute de FR X şi numite băi oculare(Oculobalneea) definite ca soluții apoase, sterile, izotonice şi izohidrice folosite pentru spălarea ochiului, având o concentrație mai mică de substanțe active şi se prepară în cantitate de cel puțin 50g.

Preparatele sau soluțiile pentru lentile de contact sunt soluții apoase sterile, folosite pentru curățirea, dezinfectarea, păstrarea şi umectarea lentilelor de contact.

Unguentele oftalmice sunt preparate semisolide, omogene, sterile, cu una sau mai multe substanțe active în baza de unguent, şi se aplică în sacul conjuctival sau pe marginea pleoapelor.

Mai rar folosite:

- ***Spray oftalmic*** = aerosol dozat, administrat pe ochi;
- ***Pulberi oftalmice*** - sunt substanțe solide ce se aplică prin insuflare cu tuburi speciale, utilizate în medicina veterinară;
- ***Creioane oftalmice*** = preparate solide, mici cilindri, utilizate pentru cauterizare pe bată de azotat de argint;
- ***Comprimate oftalmice*** - comprimate care se aplică pe mucoasa oculară, în sacul conjuctival.
- ***Inserte oftalmice*** - preparate oftalmice solide, sub formă de lamele, ovale, subțiri şi transparente sau sub formă de discuri sau cilindri sau preparate semisolide = geluri sau filme pe bază de polimeri naturali sau sintetici, impregnate cu substanțe active, care după introducere în sacul cojunctival, sunt cedate lent, acționând local sau general.

13.10. Forme farmaceutice oftalmice cu cedare controlată – sisteme terapeutice oftalmice

Sunt forme noi, experimentale, puțin pătrunse pe piața farmaceutică. Asigură o eliberare controlată sau programată a substanțelor medicamentoase, furnizând o doză precisă şi regulată de medicament şi evită fenomenele secundare. Asigură o cedare cu o cinetică de ordinul 0.

Cedarea se realizează:

- prin difuziune,
- prin osmoză,
- prin dizolvare.

Deci energia care asigură eliberarea este o energie combinată.

1. în cazul eliberării prin difuziune se întâlnesc două tipuri de sisteme terapeutice:

a) sisteme terapeutice tip rezervor;
b) sisteme terapeutice tip matriceal.

a). sistemele terapeutice tip rezervor – OCUSERT cu pilocarpină pe car o eliberează cu o viteză constantă, având aspectul unei lentile de contact foarte mică, de formă elipsoidală fiind un sistem membranal suplu.

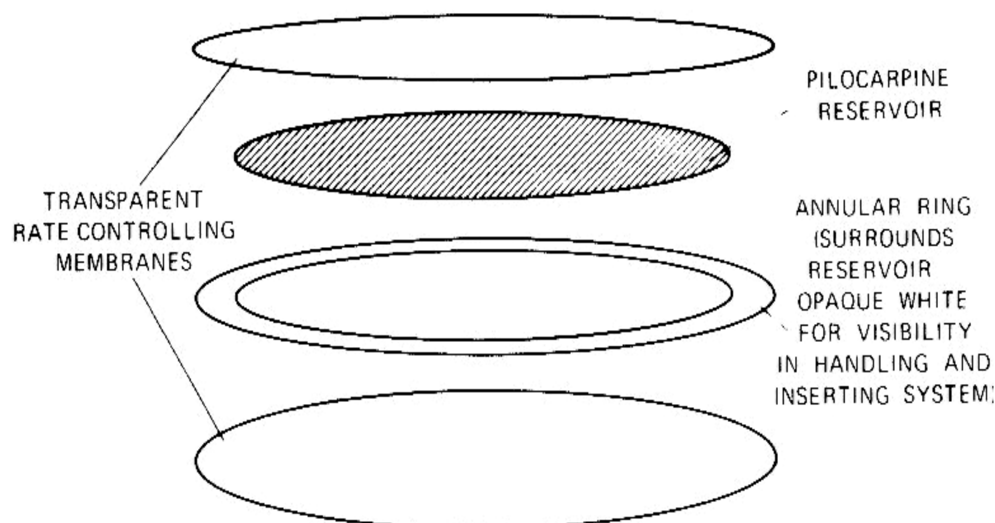


Fig.nr.24. Sistem terapeutic Occusert

Pilocarpina se află în centru într-un rezervor cu o membrană de alginat de sodiu, acest rezervor fiind inserat între două membrane care prin natura lor controlează difuziunea. Se aplică sub pleoapa inferioară fiind necesară o singură aplicare pe săptămână, pentru a realiza o concentrație constantă şi eficientă în glaucom.

b). sistemele terapeutice tip matriceal – lentile de contact, suple, moi, din hidrogeluri cu capacitate de umflare limitată ce pot reține prin îmbibare 70-80% apă. Substanțele medicamentoase se eliberează prin difuziune. Dependent de natura polimerului, paralel cu difuziunea se produce eroziune parțială a matricei, cu eliberarea substanțelor – Soflens cu iodură de ecotionat, cu matriță de polihidroxietilmetacrilat.

2. prin osmoză din care fac parte minipompe osmotice, bicompartimentate şi multicompartimentate.

a). bicompartimentate – conțin substanța activă înconjurată de o membrană impermeabilă pentru apă şi care are un orificiu calibrat pentru eliberarea substanțelor active, al doilea compartiment conținând un nucleu solid cu proprietăți osmotice, o sare solubilă, înconjurată de o membrană permeabilă pentru apă. Cele două compartimente sunt separate printr-o membrană elastică şi impermeabilă pentru apă. După aplicare în sacul conjunctival nucleul atrage apa din secreția lacrimală, formându-se o soluție apoasă care apasă supra membranei elastice ce separă cele

două compartimente, producând expulzarea prin orificiu a unei anumite cantități de substanță activă.

Eliberare controlată de membrana semipermeabilă ce reglează viteza de intrare a apei n compartimentul osmotic, forțând substanța activă.

3. Prin dizolvare – sunt sisteme matriceale din polimeri solubili sau erodabili, sub formă de discuri, lamele ovale sau cilindrii care se introduc în sacul conjunctival, numite inserte terapeutice oftalmice solubile, fiind incorectă denumirea de implante, ce presupune lezarea țesuturilor.

După o singură aplicare la 30-90 minute macromoleculele solubile se dizolvă şi formează o soluție coloidală, omogenă, ce permite penetrarea lentă a substanțelor active încorporate în țesuturi.

Ca macromolecule se folosesc : A.P.V., polipeptide, polizaharide, colagen, H.P.C.; au o durată de acțiune mai mică aplicându-se de 2-3 ori pe zi.

Ca avantaj, după dizolvare, polimerul măreşte vâscozitatea lichidului lacrimal, mărind timpul de contact al medicamentului cu mucoasa oculară.

Lacrimi artificiale cu cedare lentă – Lacrisert – S.R.A.T. folosite pentru ochiul uscat sub formă de cilindri de H.P.C.; prin dizolvare lentă favorizează producerea de lacrimi, frânând evacuarea secreției lacrimale.

Un preparat ce eliberează pilocarpina în H.P.C. ca macromoleculă, dar filmul se obține prin comprimarea componentelor pulverulente.

Sistemele terapeutice oftalmice au unele dezavantaje:

- preț de cost foarte ridicat;
- la introducere în ochi, dau senzația de corp străin, deci sunt puțin tolerate.

Sunt şi alte forme farmaceutice pentru administrare oftalmică – sisteme polimerice ultradispersate precum: lipozomi, microcapsule, nanocapsule sau nanosfere şi latexuri.

Forme farmaceutice bioadezive pe bază de macromolecule ce aderă de mucoasa oculară prelungind timpul de contact.

Aceste forme farmaceutice sunt încă în studiu.

13.11. Biodisponibilitatea medicamentelor administrate pe cale oftalmică

Majoritatea substanțelor după administrare pătrund la nivelul irisului şi a corpului ciliar, în special prin cornee şi mai puțin pre cale conjunctivală.

Integritatea şi buna funcționare a corneei şi conjunctivei sunt factori esențiali în absorbția medicamentului.

Leziunile epiteliale accidentale sau provocate de medicamente pot creşte permeabilitatea țesuturilor şi deci viteza de absorbție.

Factorii legați de formulare ce măresc biodisponibilitatea – cei mai importanț:

1). timpul de contact – este influențat în primul rând de caracteristicile de formulare a preparatelor oftalmice. Se iau măsuri pentru a evita cauzele de iritare ce duc la mărirea secreției lacrimale şi respectiv la îndepărtarea preparatului prin canalul lacrimal, cum ar fi: absența particulelor străine, izotonia, izohidria, sterilitatea, mărirea vâscozității vehiculului, precum şi evitarea utilizării unor substanțe active sau auxiliare iritante.

2). gradul de ionizare – influențează biodisponibilitatea prin mărirea permeabilității prin cornee, care este țesut nevascularizat, permeabilitatea fiind foarte selectivă şi influențată de numeroşi factori cum ar fi: integritatea ei, permeabilitatea dependentă de gradul de ionizare, moleculele să existe în forme solubile atât în faza lipofilă cât şi în faza hidrofilă, pentru a străbate cele trei straturi: epiteliu, stroma şi endoteliu.

Acizii slabi şi bazele slabe într-un amestec echilibrat de formă ionizată – hidrofilă şi formă neionizată – lipofilă la pH-ul fiziologic, vor pătrunde uşor prin cornee. Substanțele care se află în soluție numai sub formă ionizată, cum ar fi fluoresceina sodică, nu pătrund prin epiteliul corneean.

Bazele slabe sub formă de săruri: sulfatul de atropină şi azotatul de pilocarpină, în soluție sub formă de săruri ionizate cu pH acid, după administrare pe mucoasa oftalmică, ca urmare a tamponării de către secreția lacrimală, pH-ul crescând, o parte din sare trece în alcaloid bază, care străbate uşor prin epiteliu, în stromă se restabileşte un echilibru, forma ionizată străbate stroma.

Pentru aceasta nu se recomandă în soluția apoasă sisteme tampon cu capacitate mare de tamponare pentru a nu anula efectul tampon al secreției lacrimale.

3). Coeficientul de partaj lipide/apă. Dacă substanța este în mai multe forme, forma mai lipofilă străbate mai bine corneea, având o acțiune terapeutică mai bună. Astfel dipivaliladrenalina un prodrog al adrenalinei, după administrarea oftalmică străbate uşor epiteliul corneean, asigurând un efect terapeutic cu o cantitate de 20 ori mai mică decât adrenalina ca atare.

Pentru o acțiune de suprafață, cazul antisepticelor, nu mai este necesară absorbția substanțelor active, trebuind să se realizeze un preparat bine tolerat, deci neiritant.

Soluțiile hipotone asigură o rezorbție mai bună.

13.12. Unguente oftalmice

Unguentele oftalmice (oculenta) sunt forme sterile, de consistență semisolidă, obținute prin dispersarea substanțelor medicamentoase în excipienți şi destinate tratamentului afecțiunilor oculare sau în scop de diagnostic. Ele trebuie să corespundă prevederilor monografiei de generalități „Unguenta”.

Unguentele oftalmice pot fi considerate ca o extindere logică a picăturilor oftalmice vâscoase. Mai bune ca soluțiile oftalmice, ele sunt indicate mai ales pentru

prelungirea acțiunii unui medicament: secreția lacrimală va dilua mai dificil unguentul şi remanența sa va permite o acțiune prelungită.

Se preferă aplicarea lor seara, deoarece unele unguente oftalmice formează cu lacrimile o emulsie, care împiedică vederea. Ele se aplică în sacul conjunctival, pentru tratamentul afecțiunilor pleoapelor sau pe gene.

Formularea unguentelor oftalmice va ține seama de natura afecțiunii oculare, de starea fiziologică, de natura substanțelor, a excipienților, în funcție de care se va alege modul de dispersare a substanțelor active şi condiționarea.

Unguentele oftalmice trebuie să fie sterile şi practic lipsite de contaminare cu particule străine, ceea ce impune o serie de precauții, pentru a păstra stabilitatea şi sterilitatea preparatelor în timpul păstrării şi aplicării lor.

Unguentele oftalmice conțin agenți antimicrobieni (antibacterieni, antivirali), midriatice, antiinflamatoare; dar baza de unguent poate fi utilizată şi fără a conține o substanță activă, în scop emolient sau lubrifiant.

Unguentele tip suspensie trebuie să aibă particule sub formă de pulbere fină (25 µm), înainte de dispersare în baza de unguent.

Ca baze de unguent se indică excipienți compatibili, care să asigure un contact prelungit; o bază de unguent oftalmică trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- să nu fie iritantă;
- să aibă consistență moale, să se etaleze uşor, prin mişcarea pleoapelor;
- să fie sterilizabilă şi stabilă în timp;
- să cedeze uşor substanța medicamentoasă.

Frecvent se folosesc excipienți hidrofobi (lipofili) ca: vaselina, parafina parafina lichidă în asociere cu produse hidrofile: lanolină 5-10%, alcool cetilic 2-3%, colesterol, ceară, care conduc la unguente tip emulsie H/L, miscibile cu lichidul lacrimal.

F.R. prevede folosirea de baze de unguent cu proprietăți emulsive, tocmai în acest scop.

Când se urmăreşte o resorbție mai rapidă se utilizează baze de unguent de tip H/L sau hidrogeluri (din macromolecule hidrofile) în care caz este necesar ajustarea pH-ului bazei la neutru.

Cu toate că medicamentele formulate în baze de unguent oftalmice sunt mai puțin supuse degradării chimice şi microbiene decât soluțiile oftalmice, totuşi se adaugă adjuvanți adecvați: antimicrobieni, ntioxidanți, stabilizanți.

Pentru unguentele oftalmice se indică următorii conservanți: clorbutanol, nipaesteri, alcool feniletilic, acetatul de fenilmercur.

Excipienții se pot steriliza în prealabil la 150-160^{0}C, 1-2 ore; vesela se sterilizează prin căldură uscată: mojare, spatule, la fel tuburile pentru condiționare din aluminiu.

Substanțele termolabile se pot steriliza cu oxid de etilen.

Preparare. Cu toate că unguentele pot fi sterilizate cu radiații ionizante, în mod obişnuit ele se prepară aseptic atât în farmacie cât şi în industrie, în boxa sterilă.

Substanța medicamentoasă este introdusă în baza de unguent prin dizolvare, dispersare sau emulsionare, obținându-se unguente oftalmice tip soluție, emulsie L/H sau H/L sau polifazice.

Fazele preparării includ:

- prepararea bazei de unguent;
- clarificarea ei;
- sterilizarea;
- adăugarea substanțelor active şi auxiliare;
- omogenizarea (dezaerare sub vid);
- condiționarea.

Excipienții anhidri se fluidifică la cald şi se filtrează la cald într-un container steril, închis, pentru a oferi protecție față de contaminarea microbiană.

Substanța solubilă în baza de unguent (lipofilă sau hidrofilă) se va dizolva în aceasta (cazul alcaloizilor bază sau a unguentelor hidrofile). Unguentul este transferat într-un recipient steril, închis pentru a fi repartizat în tuburi.

Dacă substanța este solubilă în apă şi sterilă, ea se va dizolva într-o cantitate minimă de apă sterilă (eventual soluția se sterilizează prin filtrare bacterială sau autoclavare) şi apoi introdusă treptat, sub agitare în baza de unguent sterilă, omogenizând până la răcire; rezultă unguente emulsie tip H/L.

Cel mai adesea substanța este insolubilă sau instabilă în apă, în acest caz se va dispersa sub formă de pulbere foarte fină într-o cantitate mică de bază de unguent, care apoi se amestecă cu restul bazei de unguent. Mărimea particulei solide are foarte mare importanță; ea trebuie să fie o pudră micronizată în excipientul gras, pentru a creşte activitatea terapeutică şi a evita intoleranța mecanică la nivelul zonei oculare. Cristalele mari pot provoca iritații şi leziuni. Aceasta este rațiunea pentru care dimensiunile particulelor solide nu trebuie să depăşească 30-40 μm (mărime posibilă a fi realizată prin pulverizare la mojar).

În industrie pentru fabricarea unguentelor oftalmice exigențele sunt mai severe: pudrele micronizate conțin, în general, 95% particule sub 5 μm şi 5% între 5-20 μm. Nici o particulă nu trebuie să depăşească 20 μm.

În farmacie se realizează o pulverizare fină cu parafină lichidă, după care se adaugă excipienții necesari, fluizi; în acest caz nu se obține gradul de finețe corespunzător. Aceasta impune aprovizionarea cu materii prime micronizate: hidrocortizon, prednisolon, acetat de hidrocortizon.

Uneori este posibilă recristalizarea substanței prin evaporare rapidă; se triturează substanța cu un solvent volatil, se obțin cristale foarte fine, la evaporarea solventului.

Un alt exemplu îl constituie obținerea oxidului galben de mercur prin precipitarea soluției apoase de clorură mercurică cu hidroxid de sodiu; precipitatul

este spălat pentru îndepărtarea clorurilor; el poate fi dispersat umed în excipientul vaso-lanolină.

Condiționarea unguentelor oftalmice:

- în farmacie se utilizează cutii din material plastic de 5-10 g;
- în industrie, ele se repartizează în tuburi fabricate din metal (aluminiu, staniu siliconate) sau plastomeri; ele au o capacitate de 5 g şi sunt prevăzute cu orificiu efilat pentru a facilita aplicarea şi a oferi protecția la contaminarea microbiană.

Pentru a nu reacționa cu substanțele formulate în unguentul oftalmic, tuburile se siliconează în interior; ele se sterilizează odată cu uscarea stratului de ulei de siliconă, în tunelul de uscare, la temperatura de 160^0C. Tuburile din aluminiu sau plastomeri pot fi sterilizate cu radiații ionizante, înainte de condiționare.

Tuburile se închid cu dopuri din material plastic, apoi se sterilizează cu oxid de etilen şi se aduc pe linia de repartizare a unguentelor; umplerea lor (dozarea) se efectuează prin metoda volumetrică cu dispozitive automate, tip seringă. Şi în cazul unguentelor oftalmice procesul tehnologic de fabricare (preparare-condiționare) este automatizat.

Ambalarea unguentelor oftalmice se efectuează în cutii de carton inscripționate, împreună cu prospectul. Ele se stochează în depozitul întreprinderii, în vederea efectuării controlului de calitate.

13.13. Forme oftalmice bioadezive

Se prepară sub formă de suspensii şi geluri, în care se dispersează substanțele active, insolubile în apă: progesteron, fluorometolon. Excipienții sunt polimeri bioadezivi, pe bază de hidrocoloizi macromoleculari, cu grupări hidrofile, ca acidul poliacrilic. Aceste forme se ataşează direct de stratul mucinic al suprafeței conjunctivale oculare, prin legături necovalente. Ele se aplică în sacul conjunctival, când gelifică.

Sunt forme noi, cu acțiune prelungită, de 8 ore şi uneori pot determina o eliberare controlată a substanței active.

13.14. Latexuri oftalmice

Sunt forme oftalmice noi, ca dispersii stabile de particule polimerice în faza apoasă, destinate tratamentului afecțiunilor oculare; ele se instilează în fundul de sac conjunctival. Mărimea particulelor este sub 500 nm, vâscozitatea de 1500cP, viteza de sedimentare 1 mm/24 ore.

Se utilizează polimeri şi copolimeri anionici ca: acetat de celuloză, acid metacrilic şi esterul metacrilic al acidului metacrilic.

Latexurile se prepară prin două metode – deja prezentate la capitolul de injectabile. Este prezentat schematic mecanismul care intervine în fabricarea unui latex oftalmic, de acetat de celuloză prin emulsionare directă.

13.15. Pseudo-latexuri oftalmice

Pseudo-latexurile oftalmice reprezintă o nouă formă farmaceutică. Ca şi latexurile oftalmice ele se aplică pe suprafaţa ochiului şi suferă în contact cu lichidul lacrimal o tranziţie de faze, care permite formarea unui gel, cu viscozitate înaltă, plecând de la o dispersie fluidă. Ca polimeri se folosesc: etilceluloză, acetoftalatul de celuloză, poloxamer 407, alcool polivinilic. Pseudolatexurile se obţin prin polimerizarea monomerilor în emulsie. Se pot aplica două metode:

1. prin evaporarea soluţiei fazei interne a unei emulsii de tip L/H. faza internă a unei emulsii L/H este constituită dintr-un amestec de solvenţi, nemiscibili cu apa, în care se dizolvă polimerul. Faza externă este formată dintr-o soluţie apoasă, care conţine emulgatorul. Prin agitare se obţine emulsia tip L/H, după care are loc evaporarea solvenţilor organici, se obţine o dispersie polimerică, iar prin evaporarea progresivă a apei se obţin particule solide de pseudolatex.

2. diluarea constituenţilor fazei externe a unei emulsii tip L/H. se prepară faza hidrofilă cu hidrocoloidul, care se amestecă cu faza organică, ce conţine electroliţi; se obţine o emulsie tip L/H, care se diluează cu apă. Adăugarea treptată de apă diminuă concentraţia în electroliţi a fazei externe şi permite ca solventul fazei interne să difuzeze continuu în faza apoasă până la miscibilitatea completă a solvenţilor. Se formează particule polimerice, insolubile, care sunt uscate prin liofilizare, rezultând o pudră fină care se redispersează uşor în mediu apos, prin agitare.

Prin instilarea în fundul de sac conjunctival a unei dispersii apoase de pseudolatex, se formează „in situ” un gel vâscos; el poate conţine substanţe active, care pot fi eliberate progresiv, prin eroziune directă de către lacrimi.

Capitolul XIV

DISPERSII COLOIDALE

14.1. Generalități

Sistemele coloidale prezintă din punct de vedere biologic o însemnătate deosebită, ştiind că toate procesele vitale sunt de natura coloidală. În cadrul coloizilor sunt incluse: sângele, membranele celulare, fibrele nervoase etc. O serie de produse naturale sau de origine sintetică constituie exemple ale acestui sistem fizic: laptele, latexul, cauciucul natural şi sintetic, sucuri din fructe, vopsele, materiale plastice, adezivi etc.

Acțiunea farmacologică a unei substanțe medicamentoase poate fi influențată de starea coloidală. Astfel, acțiunea antiseptică, la fel ca şi tolerabilitatea, sunt mai mari la complecşii coloidali de argint decât a sărurilor ionice. Soluțiile coloidale de sulf, iod, chinină prezintă o acțiune terapeutică mai pronunțată.

Adsorbția toxinelor din tractul gastrointestinal dă către caolin, neutralizarea excesului de acid din stomac de către hidroxidul de aluminiu sunt procese cu eficacitate crescută datorită administrării substanțelor sub forma coloidală.

Din punct de vedere al tehnologiei farmaceutice, soluțiile coloidale nu reprezintă o anumită formă farmaceutică, dar caracterizează, sub aspectul sistemului dispers, diferite forme farmaceutice. Derivații coloidali al argintului se utilizează ca erine, colutorii, colire; unele soluții injectabile cu coloranți (albastru de metilen, fluoresceina) sau cu compuşi macromoleculari (dextran, polivinilpirolidona) reprezintă preparate cu grad de dispersie coloidal. Efectul stabilizării sterice (capacitate protectoare) al coloizilor hidrofili este utilizat pentru prevenirea coagulării particulelor hidrofobe, în prezența electroliților. Astfel, solurile hidrofobe injectabile cu aur coloidal (Au^{98}) sunt stabilizate cu gelatină. Complexul fier-dextran formează soluri hidrofile neionice adecvate tratamentului injectabil.

Mucilagiile de diferiți produşi naturali, semisintetici sau sintetici aparțin dispersiilor coloidale, având numeroase întrebuințări ca agenți de stabilizare a emulsiilor, suspensiilor sau în prepararea comprimatelor.

Supozitoarele hidrosolubile pe bază de gelatină glicerinată reprezintă un hidrogel coloidal şi capsulele gelatinoase, un înveliş gel uscat sau xerogel de gelatină.

Acțiune proprie manifestă doar mucilagiile de agar-agar (acțiune laxativă) şi pentru atenuarea efectului caustic al cloralhidratului, mucoasa gastrică se protejează cu o soluție coloidală de guma arabică sau metilceluloză.

Dispersiile coloidale se caracterizează prin particule cu dimensiunea de 10^{-9} m(1 nm) - 10^{-6} m (1 μm). Diferențierea dispersiilor coloidale de sistemele grosiere se face prin următoarele caracteristici:

- dimensiunea redusă a particulelor (observate la ultramicroscop şi întotdeauna la microscopul electronic);
- particulele pot trece prin hârtia de filtru obişnuită, dar sunt reținute prin dializă şi ultrafiltrare;
- mărimea redusă a particulelor în continuă mişcare browniană nu favorizează fenomenele de sedimentare sau flotare;
- energia liberă de suprafață este independenta de gradul de diviziune al particulelor.

Gradul de dispersie coloidală a unei substanțe, exprimat prin suprafața specifică a fazei dispersate, poate ajunge la dimensiuni de sute şi mii de metri pătrați. Astfel, un gram de substanță dizolvată coloidal prezintă o suprafață de circa 6.000 m^2, care reprezintă o foarte mare suprafață de separație şi este sursa unei serii de proprietăți şi fenomene de suprafață deosebite ale soluțiilor coloidale.

Solul este dispersia coloidală a unui solid într-un mediu lichid sau gazos; prefixele desemnează mediul de dispersie:

apa $\rightarrow$ hidrosol;

aer $\rightarrow$ aerosol.

Solul este un sistem în care particulele solide formează structuri legate, conferind o anumită rezistență.

Clasificarea dispersiilor coloidale se poate face în funcție de o serie de criterii: proveniență, formă, structură, interacțiunea cu mediul de dispersie.

1. Din punct de vedere al provenienței, coloizii sunt de natură anorganică sau organică.

- **Coloizii anorganici** sunt reprezentați de derivații coloidali de argint, unele preparate de hidroxid feric coloidal, sulf coloidal, aur, mercur şi cupru coloidal, bentonită, aerosil.

- Coloizii organici sunt mai numeroşi şi cu importanță în Tehnica farmaceutică: guma arabică, tragacanta, alginați, metilceluloza, carboximetilceluloză, alcool polivinilic, etc.

2. *Forma particulelor coloidale poate fi sferică sau liniară, formă din care fac parte coloizii macromoleculari şi unii coloizi anorganici.*
3. *In funcție de structura particulelor coloidale, coloizii se împart în coloizi moleculari şi micelari.*

- Coloizii moleculari prezintă o particulă dispersată ce reprezintă o moleculă cu dimensiunea de ordin coloidal, constituita din 10^3-10^9 atomi legați prin valențe principale, ce se numeşte macromoleculă;

- **Coloizii micelari** (de asociație sau amfifili) sunt constituiți din micromolecule, care în anumite condiții se organizează în agregate de diferite forme (denumite micele) în care moleculele sunt unite prin valențe secundare. Micelele sunt formate de săpunuri, coloranți, tensioactivi.

4. *Modul de interacțiune a fazei dispersate cu mediul de dispersie permite gruparea în coloizi liofobi şi liofili.*

- Coloizii liofobi se caracterizează prin particule coloidale fără afinitate față de mediul de dispersie, în care nu se pot dizolva, şi nu pot rămâne dispersate decât în anumite condiții. Exemple de coloizi liofobi sunt unele substanțe anorganice: sulf, argint, aur etc.

- Coloizii liofili, care includ coloizii moleculari şi cei de asociație, prezintă afinitate față de mediul de dispersie în care se dizolvă şi formează soluția macromoleculelor. Dispersiile liofile se formează spontan la contactul lichidului cu afinitate pentru faza dispersată. Acestea sunt termodinamic stabile şi reversibile (prin îndepărtarea mediului de dispersie, se reconstituie faza solidă).

Sistemele coloidale hidrofile se pot împărți după structura dispersiei:

- *soluții adevărate*, formate din polimeri solubili în apă (gumă arabică, polivinilpirolidona);
- *soluții gelificate (geluri*), obținute în concentrații mari de polimeri (gelatină, amidon, metilceluloză);
- *dispersii particulate (hidrosoli)* în care solidul dispersat nu formează soluții moleculare, dar rămâne sub formă de particule foarte mici (bentonită, celuloza microcristalină).

14.2. Proprietățile coloizilor

Proprietățile coloizilor includ caracteristici specifice sistemelor coloidale, dar şi unele comune sistemelor moleculare:

- nu au tendinta de solvatare;
- se transforma ireversibil dupa eliminarea

În tehnica farmaceutica, soluțiile coloidale sunt importante printr-o serie de proprietăți: optice, cinetic moleculare, superficiale, electrice, reologice etc.

14.2.1. Proprietăți optice

Dispersiile coloidale pot fi, în funcție de caracterul lor şi de gradul de diluție: limpezi, opalescente sau tulburi.

Observate la microscop, dispersiile coloidale apar limpezi, ca şi cele; moleculare. La ultramicroscop se observă particule luminoase, care execută mişcări vii, foarte rapide, în toate sensurile (mişcare browniană).

Lumina direcționată pe o soluție coloidală poate fi o parte absorbită, altă parte difuzată, refractată şi restul este transmisă ca atare prin sol. Datorită luminii refractate, solul apare tulbure, fenomen cunoscut ca efectul Tyndall. Determinarea luminii refractate este utilă pentru caracterizarea dimensiunilor particulelor, formei lor şi a interacțiunilor, în special ale substanțelor macromoleculare. Majoritatea coloizilor manifestă turbiditate mică, ce poate fi dedusă din intensitatea luminii refractate, cu condiția ca dimensiunile particulelor să fie mai mici în comparație cu lungimea de undă a luminii folosite.

Gradul de turbiditate al unei soluții coloidale depinde de greutatea moleculară şi concentrație.

Particulele coloidale sunt prea mici pentru a fi vizualizate la microscop.

Ultramicroscopul este folosit în tehnica microelectroforezei de măsurare a sarcinii electrice luminoase a unei soluții coloidale, care depinde de masa moleculară şi de concentrație. La ultramicroscop, particulele în mişcarea lor în toate sensurile apar ca puncte luminoase.

Microscopul electronic redă imaginea exactă a particulelor, ca dimensiune şi formă.

14.2.2. Proprietăți cinetice

Proprietățile cinetice includ caracteristici care, sunt legate de mişcarea particulelor în mediul de dispersie.

O soluție formată dintr-un coloid liofob prezintă o mişcare browniană mai accentuată decât una obținută cu un coloid liofil. Fenomenul este mai slab la coloizii liofili, deoarece aceştia sunt solvatați (hidratați). Sistemele coloidale prezintă o mişcare lentă a particulelor, şi căderea acestora se produce datorita gravitației.

Mişcarea particulelor poate fi indusă:

- termic (mişcare browniană, difuziune, osmoză),
- gravitațional (sedimentare),
- electric,
- sau prin vâscozitate.

În urma mişcării browniene, particulele coloidale difuzează spontan din regiunea cu o concentrație mai mare spre o zonă cu o concentrație mai scăzută. Rata difuziei este exprimat de prima lege a lui Fick:

$$\frac{dm}{dt} = -D \times S \times \frac{dc}{dx}$$

unde: *dm* - masa substanței care difuzează în timpul *dt* printr-o suprafață *S*, sub influența unui gradient de concentrație $\frac{dc}{dx}$; *D* - coeficient de difuzie; semnul minus relevă că difuzia se produce în sensul scăderii concentrației.

Sedimentarea este procesul de depunere a particulelor în câmpul gravitațional, conform legii lui Stokes:

$$V = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\mu}$$

unde: *r* - raza particulei;

ρ_1 - densitatea particulei;

ρ_2 - densitatea mediului;

g - accelerația gravitațională;

η - vâscozitatea mediului.

În cazul particulelor cu dimensiunea sub 0,5 μm, forța gravitațională nu mai este suficientă pentru a provoca sedimentarea; mişcarea browniană, difuziunea vor menține particulele uniform repartizate în masa lichidului.

Sub influența forței centrifuge se poate modifica sedimentarea, având forțe de aproximativ 10^6g.

În situația centrifugării, g este înlocuit cu $\omega^2 X$, unde ω este viteza unghiulară, iar X este distanța dintre particulă şi centrul de rotație.

$$V = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)\omega^2 X}{9\mu}$$

Modificarea metodei de sedimentare prin utilizarea ultracentrifugării este necesară în cunoaşterea unor caracteristici ale coloizilor: concentrație, masă moleculară, presiune osmotică.

Determinarea presiunii osmotice este limitată la un domeniu al masei moleculare de 10^4-10^6. Coloizii cu mase moleculare sub 10^4 pot trece membrana celulară, iar peste 10^6 se obține o presiune osmotice prea mice şi necontrolabilă.

14.2.3. Proprietăți superficiale

Particulele coloidale sunt caracterizate de fenomene de adsorbție, electrocapilaritate, umectare, tensiune interfacial - proprietăți superficiale care decurg din condiția sistemului fizic.

Utilizarea unor substanțe coloidale în stabilizarea emulsiilor şi a suspensiilor se bazează pe proprietatea coloidului de a reduce tensiunea interfacială a particulelor dispersate (lichide, solide) într-un mediu lichid.

Prin caracteristicile de adsorbție, umectare, tensiune interfacială; sarcină electrică, unii coloizi reprezintă substanțe auxiliare cu o deosebită importanță în

formularea unor medicamente care ridică probleme în omogenitatea şi stabilitatea lor. În acelaşi timp, substanțele de natură coloidală vor influența comportarea generală a formelor farmaceutice care le includ, motiv pentru care aspectele menționate vor fi urmărite şi în cadrul formelor respective: emulsii, suspensii, aerosoli.

14.2.4. Proprietăți electrice

În contact cu mediul de dispersie (apa), majoritatea suprafețelor particulelor dobândesc sarcină electrică ce poate proveni din disocierea electrolitică a particulelor sau prin adsorbție de ioni din soluție. Substanțele ionice pot avea sarcină prin ionii care rămân fixați pe suprafața particulei.

În cazul soluției coloidale de iodură de argint, ionii determinanți de potențial sunt Ag^+ sau I^-, care vor stabili felul sarcinii după cum va fi în exces I^- sau Ag^+ provenit din preparare.

În mod similar, H^+ şi OH^- sunt ioni determinanți de potențial pentru oxizii metalici şi hidroxizi (hidroxidul de magneziu şi hidroxidul de aluminiu).

Substanțe cu grupări carboxil, care ionizează, conferă suprafeței particulelor coloidale sarcină negativă (acid nalidixic, ibuprofen). Aminoacizii şi proteinele se încarcă electric prin ionizarea grupărilor carboxil şi amină, rezultând ioni $-COO^-$ şi NH_3^+. Astfel, la pH mic, proteina va fi încărcată pozitiv $-NH_2 \rightarrow -NH_3^+$, iar la pH

ridicat se va încărca negativ $-COOH \rightarrow COO^-$. La un anumit pH, specific fiecărei proteine, numărul total de sarcini pozitive va egala numărul total de sarcini negative şi sarcina aparenta va fi zero, ceea ce reprezintă punctul izoelectric al proteinei. În punctul izoelectric, orice proteină puțin solubilă şi stabilă poate fi uşor precipitată de săruri.

În acest mod, insulina poate fi precipitată din soluție hidroalcoolică la pH 5,2. Adausul de electroliți va produce anularea sarcinilor electrice ale particulelor, producând fenomene de tulburare, floculare, sedimentare etc.

Punctul izoelectric, atins la pierderea încărcăturii electrice, va determina ciocnirea şi alipirea particulelor, respectiv coagularea. Sarcina de suprafață se dobândeşte prin adsorbția selectivă a ionilor, de preferință negativi, în mediul apos. Fenomenul se explică prin faptul ca, în general, cationii sunt mai hidratați şi pot migra mai uşor în mediul apos, față de anioni, care sunt mai mici şi au tendința mai mare de a se fixa la suprafața particulelor.

Prezența sarcinilor electrice conferă stabilitate coloizilor în soluții diluate față de soluțiile coloidale concentrate, unde particulele, prin atingere, îşi pot pierde sarcina electrica şi pot sedimenta.

Se consideră că particulele coloidale în soluție apoasă prezintă la suprafață un strat dublu de ioni: negativi şi pozitivi. Sarcina de suprafață influențează distribuția ionilor în mediul apos; ionii cu sarcină contrară celor de suprafață, denumiți contra-ioni, sunt atraşi spre suprafață, iar ionii de acelaşi semn (co-ioni) sunt respinşi de la suprafață.

În jurul particulelor se formează un strat dublu electric, constituit din suprafaţa încărcată, un exces de neutralizant de contra-ioni în mediul apos şi o distribuţie difuză de co-ioni în mediul apos. Stratul dublu electric are o parte interioară, care închide ionii adsorbiţi, şi partea difuză, în care ionii sunt distribuiţi sub influenţa forţelor electrice şi a mişcării termice. Cele două părţi ale stratului dublu electric sunt separate de planul lui Stern, la o distanţă egală cu aproximativ raza ionului hidratat de la suprafaţă (contra-ionii se menţin la suprafaţă prin atracţie electrostatică, iar centrul acestor ioni hidrataţi formează planul Stern).

Teoria dublului strat electric a fost dezvoltată de Helmholtz, Chapman, Gouy, Stern şi este reprezentată schematic în figura următoare.

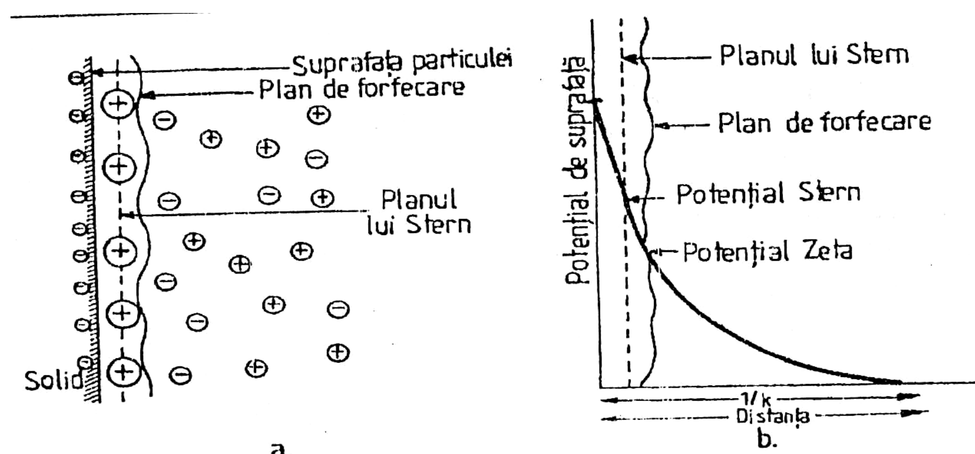


Fig.nr.25. Reprezentarea schematică a: (a) stratului dublu electric, (b) potenţialului zeta

Planul extern este situat la suprafaţa exterioară a celui de-al doilea strat; este nivelul la care particulele interacţionează între ele şi indică potenţialul zeta. Diferenţa de potenţial între suprafaţa particulei acoperite de ioni opuşi bine fixaţi şi un punct neutru reprezintă potenţialul electrocinetic zeta.

Evaluarea potenţialului zeta poate fi un indiciu în separarea de macromolecule dintr-un amestec sau al gradului de stabilitate al unei suspensii care conţine: substanţe coloidale ca stabilizanţi.

Prin electroforeză, particulele coloidale încărcate electric se deplasează spre polul de sarcină opusă. De fapt, sub acţiunea unui câmp electric, ionii pozitivi sau negativi din stratul difuz determină deplasarea spre polul de sarcină opusă.

14.2.5. Proprietăţi reologice

Comportarea reologică a sistemelor coloidale prezintă o importanţă deosebită prin caracteristicile pe care le conferă organizarea structurată în funcţie de concentraţie, temperatură, asocieri cu alte componente; condiţiile de forfecare la care sunt supuse.

Curgerea newtoniană sau ideal vâscoasă se produce la soluțiile coloidale diluate, al căror coeficient de vâscozitate este o constantă caracteristică (coloizi liofobi, tensioactivi, macromolecule).

Curgerea nenewtoniană, la care vâscozitatea se modifică în funcție de tensiunea de forfecare, poate cuprinde caracteristici variate: pseudoplastice, plastice, dilatante.

Coloizii de asociație în concentrație mică formează soluții omogene; la concentrații mari, aranjamentul micelelor poate schimba comportarea reologică spre sisteme cu o curgere pseudoplastică.

Coloizii sferici de natură macromoleculară, prin forma lor, posedă o comportare newtoniană, cu vâscozitate mică.

Substanțele macromoleculare cu formă liniară conferă vâscozitate soluției în funcție de gradul de polimerizare a moleculei, de gradul de solvatare, concentrație şi temperatură.

Macromoleculele cu utilizări în tehnologia formelor farmaceutice sunt caracterizate reologic în concentrațiile în care pot fi incluse în diverse formulări: siropul pentru diabetici, ca agenți de emulsionare, de suspendare, la hidrogeluri şi la unele forme solide (supozitoare, comprimate, capsule).

Mucilagiile de gumă arabică şi tragacanta prezintă o curgere newtoniană în concentrație de 1%, iar la 2% tragacanta prezintă o curgere pseudoplastică. Vâscozitatea mucilagiilor va fi micşorată la asociere cu substanțe cu densități mari, la modificări de pH sub 4 sau peste 7. Poliolii şi alcoolul etilic, în concentrații mici cresc vâscozitatea, iar în concentrații mari provoacă flocularea. Glicerolul, propilenglicolul mențin vâscozitatea de structură şi la mucilagiile de alginați. În cazul alginatului de sodiu se îmbunătățeşte vâscozitatea prin adaus de calciu (lactat de calciu) în cantități mici.

Vâscozitatea mucilagului de bentonită este în funcție de concentrație. Caracterul tixotrop se evidențiază de la concentrația de 5% şi se menține la pH de peste 6.

Gelatinele formează soluții coloidale în concentrație de 1%, peste care se obțin geluri cu vâscozitate dependentă de tipul gelatinei, pH, asocieri cu electroliți etc. În prezența tamponului citrat va creşte vâscozitatea soluțiilor de gelatină, ca urmare a reorganizării moleculelor în structură de tip colagen.

Comportarea reologică a derivaților de celuloză este în strânsă dependență de tipul de compus obținut prin semisinteză. Carboximetilceluloza sodică - eterul celulozei în care hidroxilii sunt substituiți cu radicali carboxilici pentru a creşte solubilitatea - formează mucilagii cu vâscozitate diferită în funcție de sort, condiții de lucru. La concentrații mici se obține o curgere pseudoplastică şi în concentrație de 5% prezintă o comportare plastică şi tixotropă. Sorturile de metilceluloză obținute, în funcție de gradul de polimerizare şi metoxilare, vor prezenta vâscozități diferite, influențate favorabil de temperatură, care permite hidratarea macromoleculelor. Alcoolul etilic, etanolamina, propilenglicolul, unele săruri măresc vâscozitatea.

Coagularea este un proces în care particulele sunt închise în agregate care se redispersează foarte greu sau deloc. Coagularea este procesul de modificare fizică a dispersiei coloidale cu apariția de flocoane, formațiuni agregate sau gelificate de macromolecule, până la starea de gel. Modificările respective se produc la intervenția unui electrolit, poliol, altă macromoleculă, nesolvent, cu pierderea stratului puternic liofil (hidrofil) din jurul moleculei, care conferă stabilitate soluțiilor coloidale. Astfel, flocularea unei soluții coloidale, care este vizibilă prin apariția de flocoane, reprezintă un proces de instabilitate. Acest fenomen se utilizează la obținerea suspensiilor floculate ca proces de optimizare a acestei forme farmaceutice.

Efectul de gelificare produs de glicerol, sorbitol asupra unor macromolecule poate fi utilizat în obținerea unor baze de unguent de tip hidrogel.

Coacervarea este separarea dintr-un sol liofil a unui strat bogat în coloid sub acțiunea deshidratantă a altui compus macromolecular mai puternic solvatat sau în prezența unor electroliți. Coacervarea reprezintă o metodă de bază în procesul de microîncapsulare, când substanțe insolubile dispersate în soluția unor macromolecule vor fi izolate cu un înveliş protector prin intervenția unui element deshidratant. Tehnica microîncapsulării reprezintă un mijloc de protejare a substanțelor medicamentoase de influența mediului extern. Microcapsulele pot fi administrate intern, reprezentând o modalitate de prelungire a acțiunii medicamentelor.

14.4. Coloizii liofobi

În sistemele coloidale liofobe particulele dispersate nu au afinitate față de mediul de dispersie, nu se dizolvă în acest mediu şi se mențin dispersate numai în anumite condiții.

Aceşti coloizi se mai numesc şi coloizi de dispersie, coloizi corpusculari, suspenzoizi.

Metode de obținere de sisteme disperse coloidale liofobe. Dispersii de coloizi liofobi se pot obține pe două căi:

1. prin dispersare: care constă în pulverizarea până la dimensiuni coloidale a substanțelor grosier divizate în mediul de dispersie;
2. prin condensare când particulele dispersate molecular sau ionic (soluții adevărate) sunt precipitate sau salefiate în aşa fel ca să se formeze agregate coloidale.

Dispersarea se poate realiza pe cale mecanică în mori coloidale sau prin dispersare electrică, metodă folosită la obținerea unor hidrosoluri de metale (Cu, Ag, Au): se trece un arc electric între doi electrozi formați din metalul respectiv, cufundați în apă; în jurul electrozilor se formează o dispersie coloidală din metalul utilizat. Se pot obține dispersii coloidale şi cu ajutorul ultrasunetelor prin dispersarea substanței respective în mediul de dispersie sub acțiunea vibrațiilor ultrasonore.

La obținerea dispersiilor coloidale prin condensare se pleacă de la o soluție adevărată şi se realizează printr-un procedeu chimic o precipitare, oprindu-se însă procesul când faza dispersă atinge dimensiunile particulelor coloidale.

La fel se pot folosi şi metode de condensare fizică care se aplică în special la prepararea unor dispersii coloidale din substanțe organice. Metoda constă în schimbarea concentrației solventului ce provoacă precipitarea în stare coloidală a substanței dizolvate. Astfel se pot obține prin tratarea unor soluții apoase cu alcool, precipitarea sub formă coloidală a substanțelor dizolvate sau invers, din soluții alcoolice, prin adăugarea de apă, pot fi obținute dispersii coloidale (de exemplu: se poate obține o dispersie coloidală tratând cu apă soluții alcoolice de mastix, colofoniu sau alte rezine).

Proprietățile caracteristice ale coloizilor

- ✓ nu au tendință de solvatare;
- ✓ se transformă ireversibil după eliminarea solventului;
- ✓ au stabilitate redusă, de aceea în practica farmaceutică se găsesc de multe ori combinații cu substanțe coloidale liofile (coloizi de protecție);
- ✓ sunt sensibili față de electroliți;
- ✓ vâscozitatea lor este redusă, diferă puțin de vâscozitatea solventului;
- ✓ tensiunea superficială se deosebeşte puțin de cea a mediului de dispersie.

Stabilitatea dispersiilor coloidale liofobe. Particulele coloidale, dispersate într-un mediu apos, prin sarcina electrică cu care sunt încărcate, dispun de un potențial manifestat prin energie cinetică, care este mai mare decât forța gravitației. Acest potențial electrocinetic asigură stabilitatea sistemului lichid eterogen de tip sol. Atât timp cât potențialul se manifestă, datorită respingerii reciproce a particulelor , se sigură stabilitatea dispersiei. După un timp potențialul pierzâdu-şi din intensitate şi apropiindu-se de punctul zero (punct izoelectric) începe flocularea, urmată de separarea particulelor din sistem. Deci stabilitatea coloizilor liofobi, față de aceea a soluțiilor moleculare este relativ redusă.

Particulele coloizilor liofobi pot rămâne dispersate în faza dispersantă, față de care nu au afinitate, numai în anumite condiții. Dispersarea şi stabilitatea lor – după cum s-a arătat mai înainte – este condiționată în primul rând de sarcina electrică de acelaşi semn a particulelor. Apariția la suprafața particulelor coloidale a unui înveliş electric se datoreşte fie disocierii în ioni a moleculelor, când ioni de un anumit semn rămân fixați pe suprafața particulei, iar ionii de semn contrar sau antionii trec în stratul aderent al fazei lichide, fie prin adsorbție selectivă de ioni din faza lichidă pe suprafața particulelor disperse.

Structura unei particule coloidale liofobe este deci următoarea:

- ➢ nucleul particulei, format din atomi sau molecule;
- ➢ stratul de ioni care aderă de suprafața particulei cu care formează un tot unitar;

- stratul de antiioni care se găseşte în jurul particulelor.

Potențialul Zeta poate fi determinat în aparate de electroforeză, pe baza vitezei de migrare a particulelor.

În cazul în care sarcina electrică a particulelor nu poate surveni în urma disocierii grupelor funcționale care aparțin particulelor, încărcătura electrică poate fi pozitivă sau negativă în funcție de preparare. De exemplu în cazul obținerii iodurii de argint coloidale din azotatul de argint şi iodura de potasiu, particulele vor avea sarcină negativă sau pozitivă în funcție de ionul care a fost prezent în exces la obținerea acestei halogenuri. Deci dacă într-o soluție de azotat de argint se picură soluție de iodură de potasiu, pe suprafața iodurii de argint se vor adsorbi ioni de argint conferind particulei sarcină pozitivă. Dacă la soluția de iodură de potasiu se adaugă în picături soluția de azotat de argint, ionii de iodură vor fi adsorbiți pe iodură de argint şi particulele vor fi încărcate negativ.

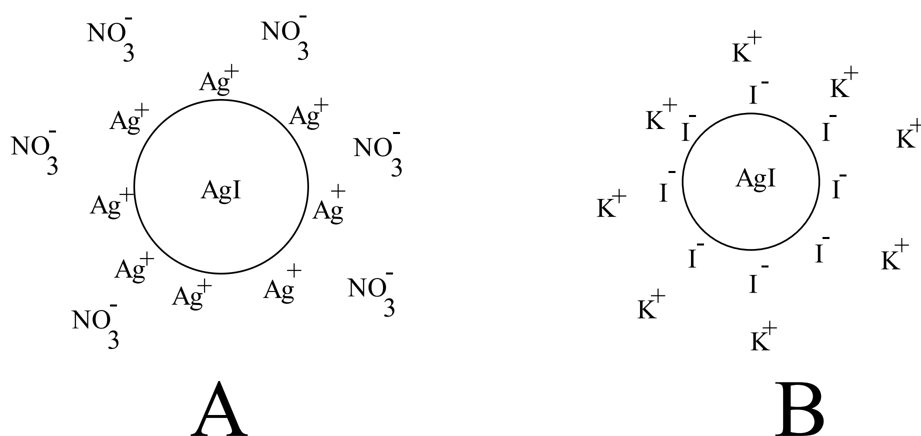
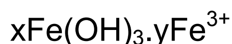


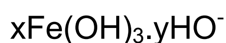
Fig.nr.28. Sarcina electrică a particulelor coloidale de iodură de argint în funcție de obținere: A – la soluția de azotat de argint se adaugă soluție de iodură de potasiu; B - la soluția de iodură de potasiu se adaugă soluție de azotat de argint.

În unele cazuri pentru a asigura o stabilitate mai îndelungată se poate potența sarcina electrică a particulelor, prin adăugarea de soluri a anumitor electroliți în prezența cărora particulele se încarcă electric şi pot fi redistribuite omogenizându-se. Procedeul este cunoscut sub numele de peptizare.

Astfel dacă soluția coloidală de $Fe(OH)_3$ este floculată, prin adăugarea de $FeCl_3$ particulele pot adsorbi ioni de Fe^{3+} formând cu aceştia particule coloidale cationice care se redispersează:


$xFe(OH)_3.yFe^{3+}$

La fel putem reduce în soluție $Fe(OH)_3$ floculat, prin adăugarea de soluție diluată de amoniac. Se formează particule coloidale anionice:


$xFe(OH)_3.yHO^-$

O atenție deosebită trebuie acordată când în soluri se asociază electroliți de semn contrar cu încărcătura particulelor solului, care neutralizând potențialul

electrocinetic, duce la precipitare. Din acest motiv soluțiile coloidale injectabile sau cele folosite sub formă de colire, nu se izotonizează cu electroliți.

Stabilitatea dispersiilor coloidale liofobe se poate îmbunătăți în mare măsură prin asocierea lor cu un al doilea colid, puternic hidrofil, numit şi coloid de protecție, care face posibilă realizarea unui strat de solvatare în jurul particulelor. Astfel scade sensibilitatea lor față de electroliți, sistemele devin reversibile.

Exemple de coloizi liofobi folosiți în practica farmaceutică:

1. argentum colloidale (collargol) – conține 70% argint coloidal, coloidul protector este o albumină;
2. argentum vitelinicun (argyrol) – conține 20% argint coloidal, asociat cu vitelină (fosfoproteină din gălbenuşul de ou);
3. argenzul proteinicum (protargol) – conține 8% argint coloidal, se obține prin tratarea unei soluții de azotat de argint cu o soluție de proteină;
4. liquer ferri albuminati saccharati – soluție coloidală de albuminat de fier stabilizat cu zaharoză;
5. sulful coloidal – se obține prin tratarea unei soluții de polisulfură cu acid clorhidric;
6. aurul coloidal – este obținut în prezența unui coloid de protecție dintr-o soluție de clorură aurică, la care se adaugă o substanță reducătoare.

14.5. Coloizi liofili

Coloizii liofili prezintă o mare importanță în tehnologia farmaceutică prin rolul pe care îl pot avea în formularea unor forme farmaceutice clasice sau altora noi: microcapsule, microsfere, latexuri etc.

Caracteristica coloizilor liofili este afinitatea pentru mediul de dispersie, care favorizează formarea spontană a dispersiei coloidale. Această categorie de coloizi este grupată în coloizi de asociație (micelari sau amfifili) şi moleculari (macromoleculari). Deosebirile între cele două grupe permit şi o clasificare în care sunt delimitați coloizii liofili de cei de asociație.

Coloizii liofili prezintă faza dispersată formată din molecule mari organice (puține substanțe anorganice); coloizii de asociație au ca fază internă formațiuni micelare ale unor substanțe amfifile.

În ambele cazuri se produce un strat de solvatare cu moleculele mediului de dispersie, atât în jurul macromoleculelor, cât şi a micelelor.

Proprietăți caracteristice:

- ✓ se dispersează spontan la adăugarea solventului;
- ✓ particulele au tendință de solvatare (în cazul apei vorbim de hidratare), pot atrage în jurul lor molecule de solvent. Prin solvatare (hidratare) se formează un strat protector care împiedică agregarea;

- ✓ solurile coloizilor liofili au o stabilitate mai mare decât solurile coloizilor liofobi;
- ✓ sunt mai puțin sensibile față de electroliți;
- ✓ după îndepărtarea solventului, se dispersează spontan la adăugarea unei noi cantități de solvent;
- ✓ vâscozitatea solurilor, în cazul coloizilor macromoleculari, este cu mult mai mare decât cea a solventului;
- ✓ tensiunea superficială a solurilor, mai ales în cazul coloizilor micelari, este mult mai redusă decât cea a mediului de dispersie.

Coloizii liofili pot fi clasificați în două grupe distincte:

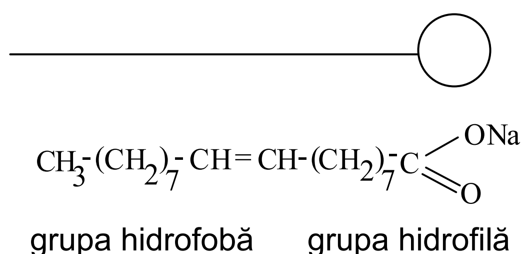
1. coloizi micelari;
2. coloizi macromoleculari.

14.5.1. Coloizii micelari (amfifili, de asociație)

Coloizii micelari sunt substanțe cu dimensiuni moleculare mai mici (< 1 nm) decât dimensiunile coloidale, însă datorită structurii lor moleculare, au caracter amfifil (o parte a moleculei are afinitate față de apă, iar cealaltă parte față de ulei) şi în mediul lichid se asociază spontan, formând agregate, numite micele, de dimensiuni coloidale. Micelele pot avea formă sferică, lamelară, tubulară, în funcție de structura moleculară sau de concentrație.

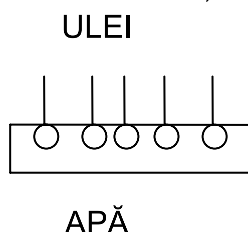
Coloizilor micelari aparțin următoarele tipuri de substanțe:

- ***agenții tensioactivi*** (tenside, substanțe active de suprafață). Tensidele au proprietatea de a scădea tensiunea superficială chiar şi în concentrații mici. Structura unei astfel de molecule este reprezentată schematic printr-un cerc gol sau haşurat care reprezintă gruparea hidrofilă şi o linie dreaptă sau un dreptunghi alungit reprezentând partea hidrofobă.



grupa hidrofobă   grupa hidrofilă

Dacă la un amestec de apă şi ulei se adaugă o cantitate infimă de tensid, după separarea fazelor moleculele tensidului se concentrează la interfață şi se aranjează conform afinității lor.



Datorită acestei concentrări la interfață ele scad tensiunea superficială. Deci, dacă cantitatea lor în amestecul ulei/apă este foarte mică, ele încă nu formează micele. Dacă concentrația creşte, stratul monomolecular de la interfază devine saturat şi moleculele se asociază în particule (micele) de dimensiuni coloidale, în faza față de care au afinitate mai mare. De exemplu o soluție milimolară de stearat de sodiu se comportă ca o soluție obişnuită, dar dacă se măreşte concentrația, prezintă proprietățile sistemelor coloidale. Concentrația minimă la care încep să se formeze micele, este numită „concentrația micelară critică" (C.M.C.). S-a observat că la dizolvarea în apă a stearatului de sodiu în cantități mici, tensiunea superficială a soluției scade brusc, presiunea osmotică se măreşte, dar după depăşirea C.M.C., tensiunea superficială precum şi presiunea osmotică se schimbă numai puțin, datorită formării micelelor.

Agenții tensioactivi se folosesc pentru solubilizarea unor substanțe insolubile în apă, când aceste substanțe, prin înlocuire cu micele, devin hidrodispersabile, formând dispersii coloidale. Numeroşi agenți tensioactivi sunt emulgatori şi agenți hidratanți valoroşi, care se utilizează la prepararea mai multor forme farmaceutice (emulsii, suspensii, unguente).

Coloizii de asociație sunt constituiți din molecule simple, care se grupează în număr variabil, formând asociații numite micele. Legătura între moleculele micelei se produce prin forțe Van der Waals. Cristalele lichide sunt stări de ordonare a unor astfel de asocieri, în domeniul coloidal.

În starea fluid cristalină, moleculele izolate prezintă o mare mobilitate, în comparație cu starea cristalină.

Coloizii de asociație pot fi grupați în două categorii:

- cristale lichide termotrope;
- cristale lichide liotrope.

Cristalele lichide termotrope sunt modificate termic de la starea cristalină la cea de topitură şi prezintă trei tipuri (nematice, smectice, colesterice) fără importanță farmaceutică.

Coloizii de asociație liotropi se caracterizează prin structura moleculară amfifilă, cu afinitate atât față de apă cât şi față de solvenții organici nepolari. Substanțele tensioactive prezintă această amfifilie, ceea ce permite utilizarea lor în rezolvarea unor probleme de tehnică farmaceutică. În aceeaşi categorie se află umectanții şi coloranții, având caracteristici amfifile şi posibilitatea de asociere în formațiuni micelare.

Substanțele tensioactive sunt reprezentate de substanțe chimice foarte diferite, dar prezintă în comun o structură amfifilă. Substanța tensioactivă posedă o componentă hidrocarbonată, nepolară, hidrofobă şi o grupare polară hidrofilă, uneori ionizată.

În funcție de încărcarea ionului fixat pe micelă, coloizii de asociație se clasifică în anionici, cationici, amfoteri şi neionici.

Tabel 11. Exemple de coloizi de asociație

Denumirea substanței	**Formula**	**Tipul**
Laurilsulfat de sodiu	$C_{12}H_{25}OSO_3Na$	Anionic
Palmitat de sodiu	$C_{15}H_{31}COONa$	Anionic
Oleat de amoniu	$C_{17}H_{33}COONH_4$	Anionic
Clorhidrat de heptadecilamină	$C_{16}H_{35}NH_3Cl$	Cationic
Bromură de hexadecil trimetilamoniu	$C_{16}H_{35}N^+(CH_3)_3Br$	cationic
Lecitină	$C_{17}H_{35}COOCH_2$ $C_{17}H_{35}COOCH$ OH $CH_2OPO(CH_2)N^+(CH_3)_3$ O	Amfoter în funcție de pH, anionic sau cationic
Esteri ai acizilor graşi cu PEG	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2(OCH_2CH_2)_nOH$	Neionic
Monooleat de polioxietilen 80 sorbitan (tween 80)	O, $CH_2COOC_{17}H_{33}$ $H(OH_2CH_2C)_{n1}O$ $O(CH_2CH_2O)_{n2}H$ $O(CH_2CH_2O)_{n1}H$	Neionic

Concentrația în substanță tensioactivă căreia îi corespunde formarea primelor micele se numeşte concentrație micelară critică (C.M.C.) şi este corespunzătoare unei concentrații scăzute. În această situație se modifică diferitele proprietăți fizico-chimice ale soluțiilor de tensioactivi: conductivitate, presiune osmotică, tensiune superficială, indicele de refracție, scăderea punctului de congelare etc.

Forma micelelor în soluții diluate este sferică sau elipsoidală, cu un număr de 30-35 de molecule. În concentrații mai ridicate, tensidele se organizează în structuri mari, laminare. La concentrații mari de tenside, este influențată forma micelelor, care devine compactă până la starea cristalină fluidă, hexagonală.

Structurile lamelare prezintă o periodicitate de-a lungul unei axe şi vor reprezenta o rețea cristalină minidimensională de cristal lichid.

Coloizii de asociație manifestă o accentuată acțiune de suprafață, scăzând tensiunea la interfețe într-un sistem dispers eterogen. Substanțele amfifile se orientează la suprafața de separație dintre fazele nemiscibile, având grupările hidrofile dispuse spre faza hidrofilă şi cele lipofile spre faza cu caracter lipofil.

În formularea unor medicamente se întrebuințează coloizi de asociație ca agenți tensioactivi la dispersarea particulelor de lichid sau solid în lichid prin reducerea tensiunii la interfețe lichid/lichid sau solid/lichid. Coloizii de asociație ionogeni, pe lângă faptul că reduc tensiunea la interfețe, conferă particulelor dispersate sarcină electrică şi stratul de solvatare din jurul particulelor fazei dispersate, contribuind la stabilitatea dispersiilor.

Coloizii de asociație sunt utilizați ca agenți solubilizanți, datorită posibilității micelelor de a trece în soluție apoasă diferiți compuşi greu solubili sau insolubili, fără modificarea structurii lor chimice şi fără modificarea, în general, a acțiunii farmacodinamice.

- ***coloranți sintetici*** – majoritatea coloranților sintetici hidrosolubili, utilizați în scopuri terapeutice sau de diagnostic, se dizolvă coloidal formând micele. Se pot deosebi coloranți cu caracter acid, deci anionici (fluoresceină, roşu de congo, indigocarmină, benzopurpurină) şi coloranți cu caracter slab bazic, cationic (albastru de metilen, violet de gențiana, tripaflavină, rivanol).

Sub formă de soluție, aceste substanțe se utilizează extern, unele şi pe cale parenterală (ex. injecțiile de indigocarmină). Din cauză că în prezența electroliților puternici stabilitatea soluțiilor coloidale este mai redusă, izotonizarea preparatelor parenterale se realizează (dacă este cazul) cu glucoză, zaharoză sau sorbitol în loc de clorură de sodiu sau alți electroliți.

14.5.2. Coloizi macromoleculari

Coloizii macromoleculari sau moleculari sunt substanțe cu molecule mari organice sau anorganice, de proveniență naturală, în cele mai multe cazuri semisintetice sau sintetice. Mărimea moleculelor aparține domeniului de mărime coloidal, ceea ce a condus la denumirea de coloizi macromoleculari. Substanțele macromoleculare sunt formate din unități structurale numite monomeri, cu greutate moleculară mică, legate prin valențe principale. Glucoza, acidul manuronic, etilena, clorura de vinil, acizii aminați sunt exemple de unități structurale. Obținerea macromoleculei este posibilă prin legături între monomeri, ca în cazul aminoacizilor bifuncționali, care formează lanțuri polipeptidice. În alte cazuri, monomerii, prin reacții de polimerizare, policondensare sau poliadiție, conduc la macromolecule.

Clasificarea compuşilor macromoleculari în funcție de mărimea lor, respectiv numărul de monomeri prezenți în macromoleculă şi lungimea catenei principale, cuprinde:

- ✓ hemicoloizi - grad de polimerizare până la 100 şi lungimea catenei 50 - 250Å;
- ✓ mezocoloizi - grad de polimerizare 100 - 1000 şi lungimea catenei 250 - 2500Å;
- ✓ eucoloizi - grad de polimerizare peste 1000 şi lungimea catenei aproximativ 1μ.

În funcție de configurația sterică, compuşii macromoleculari pot fi:

- liniari - predomină o catenă principală (pectina, gelatina, polietilenglicoli);
- ramificați - catena principală are ramificații din monomeri diferiți (agar);
  - globulari (hemoglobina);
  - reticulați (mase plastice).

Din punct de vedere farmaceutic, cei mai importanți compuşi macromoleculari sunt cei liniari, constituiți dintr-o catenă principală cu sau fără substituenți.

Compuşii macromoleculari se găsesc în numeroase formulări de medicamente. Forme farmaceutice lichide, semisolide şi solide includ aceste substanțe pentru a conferi:

- posibilitatea de refacere a volumului de lichid circulant (înlocuitori de plasmă);
- vâscozitate şi aderență soluțiilor aplicate pe mucoasa oftalmică şi nazală;
- stabilitate ca agenți de îngroşare sau pseudoemulgatori la suspensii şi emulsii;
- structură gelică - tixotropă în cazul bazelor de unguent de tip hidrogel;
- diverse funcții la granulate, comprimate (aglutiuanți, dezagreganți, acoperire);
- material de bază în obținerea latexurilor, microcapsulelor, capsulelor etc.;
- substanțe necesare dispozitivelor cu cedare controlată a substanței medicamentoase (implante, sisteme terapeutice transdermice etc.);
- posibilitatea de formare a precursorilor medicamentoşi.

Obținerea soluțiilor coloidale din compuşi macromoleculari este consecința dizolvării spontane în solvenți. Diferența dintre dimensiunile macromoleculelor şi ale solventului (apa) determină o dizolvare care este precedată de îmbibare.

Îmbibarea, ca stadiu inițial al dizolvării, decurge ca un proces spontan de adsorbție a apei de către polimeri, cu creşterea masei şi a volumului (în cazul gelatinei, de 14 ori).

În procesul de îmbibare se petrec două etape diferite ca timp. La început, procesul de solvatare se petrece în timp scurt, caracterizat printr-o interacțiune energică între moleculele mediului de dispersie şi macromoleculele polimerului, rezultând compuşi de solvatare stabili. În cea de a doua etapă, care se petrece în timp mai mare, are loc difuzia moleculelor solventului în interiorul polimerului, prin procese de osmoză. Intervenția temperaturii în această etapă favorizează ruperea legăturilor dintre molecule şi se obține o dizolvare totală.

Îmbibarea este nelimitată când are loc dizolvarea totală a polimerului şi este limitată în cazul în care polimerul, trecut de faza de îmbibare, rămâne la starea finală de gel.

Temperatura poate face ca o îmbibare limitată, prin reorganizarea elementelor sistemului coloidal să treacă în nelimitată dizolvarea totală.

Îmbibarea şi dizolvarea substanțelor macromoleculare este dependentă de structura chimică, masa moleculară, flexibilitatea catenelor macromoleculare, natura solventului, temperatura, pH, electroliți etc.

Dizolvarea unui polimer este posibilă când energia legăturii între polimer - solvent învinge legătura între moleculele de solvent şi între moleculele polimerului.

În soluții diluate, substanțele macromoleculare pot forma o dispersie moleculară, față de soluțiile concentrate care, prin asocierile de molecule sau mărimea acestora, determină caracterul coloidal.

Umectarea macromoleculelor în faza inițială cu glicerol, etanol, favorizează dispersia omogenă a particulelor solide de substanțe, evitând grunjirea şi dificultățile de îmbibare.

Hidrosolurile obținute cu substanțe macromoleculare se numesc mucilagii. F.R. X înscrie mucilagiile de: guma arabică în concentrație de 30%, guma tragacanta 2,5%, metilceluloza 2% şi carboximetilceluloză sodică 2%.

În concentrații mai mari, unele macromolecule formează o structură gelică, rigida de geluri (hidrogeluri).

Stabilitatea soluțiilor de macromolecule se bazează pe un proces complex de interacții ale stratului electric şi ale solvatării, din care nu trebuie să predomine forțele de atracție, pentru ca particulele să rămână în suspensie.

Coloizii hidrofili sunt rezistenți la concentrații mici de electroliți, dar la concentrații mari, în special ionii puternic hidratați, vor pierde apa de solvatare şi se vor coagula. Componentele unui amestec de coloizi hidrofili pot fi separate la adaos de concentrații diferite de electroliți, procedeu utilizat în purificarea antitoxinelor.

În general, particulele nu se apropie una de alta decât circa două ori grosimea stratului absorbit şi de aici trecerea la minimumul primar este oprită.

În acest mod, este necesar să se introducă în potențialul de energie V_T efectul de stabilizare sterică *Vs*, care demonstrează ca polimerii adsorbiți pe suprafața particulelor participă la repulsia între particule.

$$V_T = V_A + V_R + V_S$$

Macromoleculele pot stabiliza (uneori în asociere cu electroliți) coloizi liofili prin adsorbție simultana de două particule cu formare de flocoane.

Cantități mai mari de polimeri pot acoperi toată suprafața particulelor, realizând un efect de coloid protector sau stabilizare sterică. Interacția sterică este explicată de polimerul hidrofil existent într-o suspensie care provoacă apropiere a doua particule până când suprapunerea stratului electric duce la repulsie.

Coloizii macromoleculari sunt substanțe formate din molecule uriaşe, având un număr de cel puțin 1000 atomi, cu greutatea moleculară peste 10^4. Moleculele pot avea formă sferică, lamelară sau filiformă.

Substanțele macromoleculare cu molecule în formă de sferă sunt: glicogenul, ovalbumina, hemoglobina; formă filiformă are celuloza, acidul alginic, pectina şi gelatina. Amidonul se situează între cele două forme. Particulele de bentonită au formă lamelară. Solubilitatea macromoleculelor într-un anumit vehicul este determinată de structura chimică a moleculei.

Solurile coloizilor filiformi au o largă utilizare în practica farmaceutică, fiind oficinalizați sub denumirea de „mucilagii”.

Mucilagiile sunt preparate farmaceutice lichide, vâscoase. În scop terapeutic pot fi folosite ca preparate antidiareice (prin acoperirea mucoasei intestinale scad iritabilitatea lor, diminuă peristaltismul) sau extern, datorită acțiunii lor emoliente. Mucilagiile se utilizează şi pentru corectarea gustului arzător al unor soluții

medicamentoase (ex. soluția de clorură de calciu), sau pentru a reduce acțiunea iritantă a unor medicamente (soluțiile de cloralhidrat). Mucilagiile obținute din produse mai puțin digerabile (agar-agar, carboximetilceluloză sodică) au acțiune laxativă (laxative de volum).

Ca agenți de viscozitate se folosesc la prepararea emulsiilor, suspensiilor, colirelor vâscoase. La prepararea comprimatelor, pilulelor se utilizează excipienți aglutinanți. În concentrații ceva mai mari substanțele macromoleculare filiforme formează geluri, care pot fi utilizate ca baze de unguente.

În funcție de proveniență mucilagiile pot fi clasificate în mucilagii:

- ✓ naturale,
- ✓ semisintetice,
- ✓ sintetice.

La rândul lor mucilagiile de origine naturală pot fi:

- ✓ organice,
- ✓ anorganice.

FR X prevede patru monografii individuale de mucilagii :

1. Mucilag de gumă arabică 30 %
2. Mucilag de gumă tragacanta 2,5 %
3. Mucilag de metilceluloză 2 %
4. Mucilag de carboximetilceluloză sodică 2 %

În practică se utilizează mucilagul de alcool polivinilic 10%, mucilagul de alginat de sodiu 1-2%, mucilagul de gelatină 4-5%, mucilagul de bentonită 5%, mucilagul de etilceluloză 1-2%, etc.

În concentrații mai mari decât cele arătate mai sus coloizii filiformi formează hidrogeluri cu o structură reticulară şi care se utilizează ca baze de unguente.

Capitolul XV

EMULSII

15.1. Generalități

Emulsiile, ca formă farmaceutică, reprezintă un sistem dispers format din faze nemiscibile dispersate şi stabilizate cu ajutorul emulgatorilor. Fazele emulsiilor sunt lichide, cu proprietăți net distincte; la suprafața lor de contact se formează o tensiune interfacială ce le împiedică dispersarea. Agitarea energică a unui astfel de sistem duce la amestecarea temporară a celor două lichide. Uleiul de floarea soarelui şi apa sunt nemiscibile, dar la agitare, cantități reduse din ulei devin temporar dispersate în apă. Uleiul este faza dispersată, internă sau discontinuă, iar apa este mediul de dispersie, faza externă, continuă, la care este adăugată o a treia substanță cu proprietatea de a se concentra la interfața de separare a fazelor, realizând o stabilizare a celor două faze. Astfel, particulele de ulei vor rămâne dispersate în mediul apos evitându-se separarea în faze distincte. Cea de a treia substanță se numeşte emulgator şi este agentul care condiționează existența emulsiei.

Emulsiile sunt de tipul U/A când faza uleioasă este dispersată în mediul apos şi A/U când faza apoasa este dispersata în ulei.

În scopul uniformizării noțiunii de fază uleioasă şi apoasă se foloseşte pentru faza cu proprietăți lipofile simbolul L şi pentru cea cu proprietăți hidrofile H. Astfel:

- emulsie de tip U/A se poate scrie L/H,
- emulsia A/U - H/L.

Emulsiile multiple:

- apă în ulei în apa (A/U/A) vor deveni H/L/H,
- ulei-apă-ulei (U/A/U) - L/H/L.

F.R. X înscrie emulsiile ca preparate farmaceutice lichide, mai mult sau mai puțin vâscoase, constituite dintr-un sistem dispers format din două faze lichide nemiscibile, realizat cu ajutorul emulgatorilor şi destinate administrării interne sau externe.

F.R. X clasifică emulsiile în funcție de faza internă şi de faza externă în:

- emulsii apă în ulei (A/U),
- şi emulsii ulei în apă (U/A).

Pentru administrarea internă se folosesc numai emulsiile tip ulei în apă.

Emulsiile în compoziția cărora intră săpunuri sau alte substanțe cu acțiune emolientă, analgezică sau revulsivă, destinate aplicării pe piele, se numesc LINIMENTE.

Avantajele emulsiilor sunt legate de posibilitatea de rezolvare a unor probleme de formulare a medicamentelor compuse din două lichide nemiscibile sau a unei substanțe active solubile într-un lichid nemiscibil cu un al doilea.

Emulsiile de uz intern U/A, prin faza continuă apoasă, pot masca gustul neplăcut al unor uleiuri (de parafină, de ricin, de peşte) sau vitamine, înlesnind administrarea lor. S-a remarcat biodisponibilitatea mărită a soluției uleioase formulate ca emulsie, față de absorbția soluției uleioase ca atare.

Emulsiile parenterale cu substanțe energetice (uleiuri nutritive) sunt administrate i.v. la pacientii incapabili de a ingera hrana în mod normal. În afara problemelor de sterilitate, apirogenitate, acestea ridică problema dimensiunilor particulelor fazei grase, dispersate în mediul apos. Pentru a evita trombozele, alte reacții, faza grasă trebuie să fie dispersată în globule foarte fine, realizate printr-o metodă adecvată de emulsionare.

Emulsiile U/A prezintă faza apoasă continuă, situație similară mediului intern al organismului, ce favorizează absorbția principiilor active. Trecerea principiului activ către faza externă, în vederea absorbției, depinde în mare măsură şi de mărimea particulelor sale. Cu cât particulele sunt mai mici, dispersia mai fină, se realizează o suprafață mare de contact între faze, ceea ce permite o difuziune mai rapidă prin suprafața oferită absorbției.

Metodele moderne de obținere a emulsiilor se orientează către formularea microemulsiilor, în care picăturile fazei dispersate ajung la dimensiunile chilomicronilor (0,05 μm). Astfel, la avantajul unei absorbții rapide se adaugă şi posibilitatea integrării directe a substanțelor grase în chilomicroni (lipoproteina din plasma sanguină cu rolul de a transporta lipidele între diferite organe).

Emulsiile reprezintă o formă farmaceutică ce se aplică frecvent pe piele în scop terapeutic şi cosmetic. Emulsiile de ambele tipuri U/A şi A/U sunt utilizate în cosmetică pentru calitățile conferite de conținutul în apă şi ulei.

Dezavantajul major al emulsiilor îl constituie instabilitatea fizică, ce se caracterizează prin diverse stadii de separare a celor două faze.

15.2. Stabilitatea emulsiilor

15.2.1. Factori care influențează stabilitatea emulsiilor

Asocierea a două lichide deosebite în ceea ce priveşte caracterul lor chimic (ulei şi apă), fără intervenție exterioară, va realiza o suprafață de separație redusă, suprafață ce corespunde gradului de stabilitate maximă al acestui sistem.

Tensiunea de la interfața celor două lichide nemiscibile este numită tensiune interfacială. În funcție de tensiunea interfacială se produce o atracție spre interior a moleculelor de la suprafața de separație, până se obține cea mai mică dimensiune, care la lichide are forma sferică.

Acțiunea mecanica de divizare a fazei interne provoacă odată cu mărirea suprafeței de separație S şi creşterea tensiunii interfaciale γ. Condiția unei emulsii presupune un lichid dispersat în alt lichid, dar creşterea gradului de dispersie determină o creştere a energiei libere superficiale F.

$$F = \gamma \times S$$

Energia liberă de suprafață F este în strânsă dependență de suprafața de separație dintre faze, dar şi de tensiunea interfacială γ.

Menținerea sistemului într-o fază de dispersare omogenă a fazei interne în toată faza continuă este posibilă prin intervenția unui al treilea element - emulgatorul, care, interpus între cele două faze, va reduce tensiunea interfacială γ.

Reducerea tensiunii interfaciale prin prezența emulgatorului (substanțe tensioactive) este un factor deosebit de important în stabilizarea emulsiilor (figura următoare).

În funcție de structura chimică, emulgatorul este adsorbit la interfață, formând un film interfacial cu valori diferite ale tensiunii superficiale pe cele două părți ale filmului.

Gradul avansat de dispersie, cu menținerea unei energii superficiale libere reduse (deci asigurarea stabilității sistemului), se poate realiza pe seama reducerii tensiunii interfaciale prin intervenția emulgatorului.

Pentru a analiza factorii care influențează stabilitatea relativă a unei emulsii se recurge la relația lui Stokes, care consideră că o particulă sferică cu raza r şi densitatea ρ_1 cade într-un lichid de densitate ρ_2 şi vâscozitate η cu o viteza de sedimentare *V*.

$$V = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta}$$

unde: *V* = viteza de separare a picăturilor fazei dispersate ($cm \cdot s^{-1}$);

r = raza particulei dispersate (cm);

ρ_1 = densitatea fazei interne ($g \cdot cm^{-3}$);

ρ_2 = densitatea fazei externe ($g \cdot cm^{-3}$);

g = forța gravitațională (981 $cm \cdot sec^{-2}$);

η = vâscozitatea fazei externe.

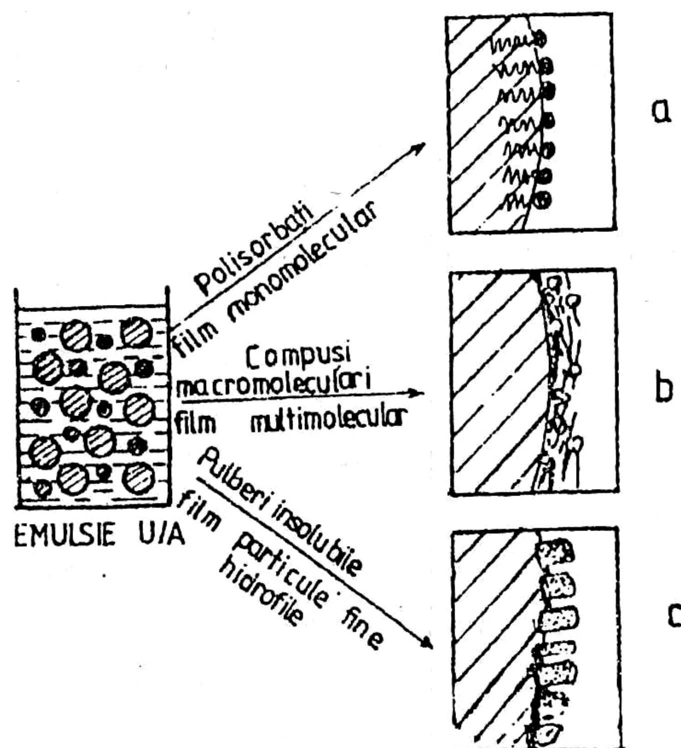


Fig.nr.29. Modalități de stabilizare a emulsiilor: a) cu polisorbați; b) cu macromolecule; c) cu pulberi insolubile

Diametrul particulelor fazei dispersate este principalul factor care influențează stabilitatea şi biodisponibilitatea emulsiei. Realizarea emulsiilor ca forme farmaceutice se bazează pe obținerea unor sisteme cu un înalt grad de dispersie. Obținerea unei emulsii cu particulele fazei dispersate cu raza cât mai mică presupune suprafață mărită şi favorizarea trecerii principiului activ din faza internă în faza continuă, în vederea absorbției.

În formularea emulsiilor se urmăreşte obținerea dimensiunilor reduse ale particulelor fazei interne ca o condiție esențială a unei biodisponibilități eficiente.

Din punct de vedere tehnic, divizarea avansată ridică probleme de stabilitate.

Din formula lui Stokes rezultă ca scăderea diametrului particulei va produce o încetinire a vitezei de sedimentare. Cu cât picătura de lichid emulsionat este mai mică, stabilitatea acesteia este data de forțele la care este supusă în mediul de dispersie. Picăturile de fluid dispersate în mediul extern sunt expuse acțiunii a două forțe verticale de sens contrar:

- forța presiunii hidrostatice care împinge, susține particula în sus, şi
- forța gravitației, care atrage în jos.

Cele două forțe vor acționa cu intensități cu atât mai reduse cu cât raza particulelor va fi mai mică.

Vâscozitatea mediului influențează stabilitatea particulelor; va fi mai mare la emulsiile cu particule mici față de emulsiile cu particule mari, care au posibilitatea să se contopească mai uşor. Viteza de separare a fazelor este direct proporțională cu

diferența dintre densitatea fazei interne şi a celei externe. Cu cât această diferență este mai mică, cu atât emulsia este mai stabilă.

Emulsia este caracterizată de prezența a două faze deosebite ca proprietăți fizico-chimice şi cu densități diferite. Egalarea densităților nu reprezintă, de cele mai multe ori, o posibilitate practică. Emulsiile ale căror componente au densități diferite pot fi uleiul de floarea soarelui cu apa, sau apa cu bromoformul. Bromoformul, lichid nemiscibil cu apa şi cu soluțiile apoase, cu densitate mai mare ca a apei (d = 2,81), sedimentează rapid. Formulele magistrale cu bromoform se prepară sub formă de emulsie numai atunci când cantitatea de bromoform depăşeşte coeficientul de solubilitate în apa 1:250. Rezolvarea formulei prin emulsionare necesită o apropiere a densității bromoformului de densitatea apei, prin diluarea cu ulei de floarea soare-lui, care are o densitate de 0,93 (un gram de bromoform se diluează cu 5 g de ulei de floarea soarelui).

În funcție de densitățile celor două faze, de semnul diferenței dintre ele, se pot trage concluzii asupra comportamentului ulterior al sistemului.

Pentru $\rho_1 = \rho_2$, sistemul este stabil;

$\rho_1 \langle \rho_2$ determină fenomenul de cremare, iar

$\rho_1 \rangle \rho_2$ produce sedimentarea fazei interne.

Viteza de separare a fazelor este direct proporțională cu vâscozitatea mediului de dispersie (η).

Pentru realizarea stabilității unei emulsii se folosesc agenți de vâscozitate - bariere mecanice create în jurul particulelor fazei dispersate cu rolul de a împiedica sau de a încetini fenomenul de coalescență al picăturilor ce aparțin aceleiaşi faze (figura următoare). Aceste substanțe sunt polimeri naturali sau semisintetici (guma arabică, metilceluloza) care, prin îmbibare, formează straturi multimoleculare închise.

Substanțele solide insolubile în cele două faze, sub formă de pulbere fiind, vor stabiliza o emulsie de tip U/A dacă manifestă caracter hidrofil (bentonita, trisilicat de magneziu) sau emulsii A/U dacă pulberea este hidrofobă (cărbune animal, grafit).

Vâscozitatea este influențată şi de concentrația fazei interne. În condițiile în care particulele fazei dispersate ar reprezenta sfere cu diametre egale, concentrația maximă a fazei interne poate fi 74,02. Cantitatea de substanță care depăşeşte concentrația maximă teoretică poate determina destructurarea emulsiei.

În realitate, se pot realiza emulsii mai concentrate datorită diversității în mărime, formă şi elasticității particulelor. Vâscozitatea determină stabilitatea sistemului eterogen, ca fiind cea care influențează şi proprietățile reologice ale emulsiei. Emulsiile de uz intern trebuie să aibă curgerea convenabilă pentru a putea fi administrate în doze corespunzătoare.

Raportul dintre concentrațiile celor două faze va influența viteza de sedimentare, în cazul emulsiilor U/A, concentrația fazei interne variază de la 10% pentru emulsia uleioasă la 30% pentru emulsia de ulei de ricin, 28 - 50% pentru uleiul de parafină, 75% pentru linimentul amoniacal.

Emulsia este cu atât mai stabilă cu cât concentrația fazei interne este mai mică. Cu cât numărul particulelor dispersate este mai mic în unitatea de volum, probabilitatea ciocnirilor este mai mică; şansele ca particulele să-şi păstreze individualitatea sunt mai mari.

15.2.2. Fenomenele de instabilitate fizică a emulsiilor

Emulsia stabilă se caracterizează prin menținerea constantă a mărimii particulelor fazei dispersate şi distribuția uniformă a particulelor în mediul de dispersie. Mărimea particulelor este definită în procesul de formare a emulsiei, apoi este menținută cu ajutorul agenților tensioactivi şi al celor ce măresc vâscozitatea mediului. În timp, emulsia, sistem caracterizat de energie, tinde spre stabilitate prin modificarea mărimii particulelor (floculare şi apoi coalescență). Într-o primă fază are loc separarea a două faze, două emulsii de concentrații diferite (se deosebesc prin concentrația în faza dispersată).

Fenomenele de instabilitate a emulsiilor sunt fenomene spontane, determinate de agenți fizici, chimii şi de agenți biologici. Numeroase substanțe reacționează cu emulgatorul, determinând desfacerea emulsiei. Sub acțiunea acizilor, emulgatorul, reprezentat de săpunuri alcaline, se descompune în acizi graşi şi sarea alcalină a acidului adăugat. Aceste două componente nu au proprietăți emulgatoare. Intervenția unui electrolit într-o anumită concentrație asupra unei emulsii stabilizate cu un săpun alcalin determină precipitarea agentului emulsiv şi ruperea emulsiei respective.

Emulgatorii anionici sunt incompatibili cu substanțele cu cationi voluminoşi şi invers.

Emulgatorii neionici sunt incompatibili cu fenolul. Adăugarea alcoolului la emulsiile stabilizate cu gumă arabică, tragacanta, gelatină duce la precipitarea lor şi astfel la distrugerea emulsiei. Microorganismele pot contribui la descompunerea emulgatorilor de tip hidrați de carbon, care constituie mediu de cultură.

Cremarea sau ecremarea este un fenomen de separare a emulsiei în două straturi, dintre care unul este mai concentrat în faza dispersată, denumit cremă.

Termenul cremare provine, prin analogie, de la stratul de cremă a laptelui, strat ce conține mai multă fază dispersată - grăsime - decât laptele inițial (laptele este o emulsie naturală U/A).

Fenomenul de cremare cu separare ascendentă este o formă de instabilitate mai puțin drastică decât ruperea emulsiei, deoarece cremarea reprezintă faza premergătoare a distrugerii emulsiei, iar apropierea treptată a particulelor între ele favorizează ruperea suprafeței şi producerea coalescentei globulelor.

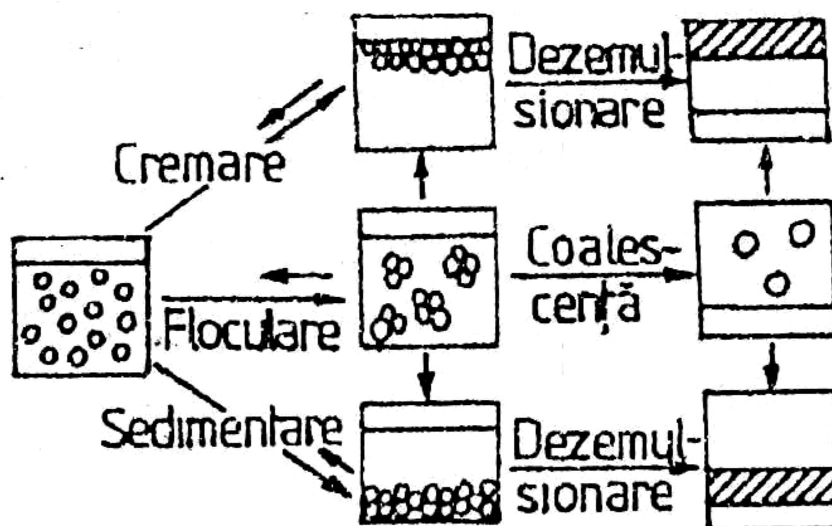


Fig.nr.30. Fenomenele de instabilitate a emulsiilor

Fenomenul poate fi întârziat prin reducerea mărimii particulelor, mărirea vâscozității fazei continue, fără a influența prea mult densitatea. Parafina este utilizată pentru mărirea vâscozității emulsiilor de tip A/U. Siropul şi glicerina sunt folosite în emulsiile orale ca agenți edulcoranți ce măresc vâscozitatea mediului apos.

Sedimentarea are loc în cazul emulsiilor a căror fază internă prezintă o densitate mai mare decât densitatea fazei externe, cu separarea fazelor în direcție descendentă.

Procesul cremării sau al sedimentarii poate fi redus prin formulări corecte ale emulsiilor şi tehnologii corespunzătoare de preparare.

Flocularea este un proces care se produce lent şi constă din gruparea globulelor în agregate. La agitare, globulele se desfac şi emulsia devine omogenă.

Coalescența are loc ca o continuare a floculării, când picaturile se contopesc şi în final se produce o separare completă a celor două faze. Viteza de separare a fazelor este dependentă de procesul floculării şi este caracteristică emulsiilor diluate. Factorii care angrenează coalescența sunt specifici emulsiilor concentrate.

Dezemulsionarea, desfacerea, ruperea unei emulsii este fenomenul de separare a celor două componente ale emulsiei şi prezintă ca faze intermediare cremarea, coalescența, sedimentarea. Aceste fenomene se pot influența reciproc sau pot coexista.

Inversarea fazelor constă în schimbarea unei emulsii de tip U/A în emulsie de tip A/U, unde emulgatorul este un săpun monovalent; prin asocierea cu un ion bivalent va rezulta săpunul corespunzător, emulgator tip A/U.

Modificarea raportului dintre cele două faze poate fi o cauză a inversării fazelor. Exemplul îl reprezintă emulsia uleioasă, care la nivelul de emulsie primară este de tip A/U, având cantitate mică (7,5 g) de apă şi prin adăugarea apei se transformă în emulsie de tip U/A.

Cea mai importantă caracteristică a emulsiilor farmaceutice este stabilitatea fizică reprezentată prin aspect omogen, lipsa fenomenelor de coalescență, cremare, sedimentare sau separare în fazele componente.

15.3. Componentele emulsiilor

15.3.1. Lichide nemiscibile

În scop farmaceutic se utilizează ca lichide nemiscibile hidrofile: apa, soluții apoase şi lipofile: uleiuri vegetale, grăsimi, uleiuri minerale, bromoform. În apa se pot dizolva substanțe medicamentoase diverse, şi uleiurile se folosesc ca atare (ulei de floarea soarelui, de soia, de măsline, arahide) sau soluții uleioase.

Emulsiile administrate intern sunt de tip U/A pentru a masca gustul neplăcut al uleiurilor de peşte, ricin, parafină.

Emulsia uleioasă din F.R. X este un exemplu de vehicul de uz intern în care cele două lichide nemiscibile - apa şi uleiul de floarea soarelui - pot include substanțe cu solubilitate preferențială pentru unul sau altul. Proporția de 10% fază uleioasă va cuprinde şi substanță solubilă în uleiul de floarea soarelui (uleiuri volatile, mentol) pentru a rezulta o emulsie stabilă de tip U/A.

Emulsiile parenterale care conțin cantități mici de uleiuri (soia) în scop nutritiv sunt emulsii U/A şi se administrează pe cale intravenoasă.

Emulsiile administrate pe piele sunt de ambele tipuri (U/A şi A/U), după cum este necesar prin formulare: predominanța componentei lipofile sau hidrofile.

Emulsiile s-au dezvoltat foarte mult în domeniul cosmetic, fiind abordate atât ştiințific cât şi practic, pentru a proteja pielea sau a favoriza absorbția unor substanțe necesare în menținerea troficității țesutului cutanat.

15.3.2. Emulgatori

Clasificarea emulgatorilor

1. După ***tipul de emulsie*** pe care îl realizează:
- emulgatori pentru emulsii U/A;
- emulgatori pentru emulsii A/U.

2. Un alt criteriu de grupare a emulgatorilor îl constituie ***comportarea la disocierea electrolitică***. După partea activă care participă la formarea emulsiei, sunt emulgatori:

- anionactivi;
- cationactivi;
- neionogeni;
- amfoteri.

2. Emulgatorii se clasifică după ***structura chimică*** în:

- hidrați de carbon (guma arabică, tragacanta, agar-agar);
- alcooli (colesterol, alcool cetilic, stearilic);
- esteri (compuşi sulfurați şi sulfonați, esteri ai propilenglicolului);
- compuşi cuaternari de amoniu (clorura de benzalconiu, bromura de cetilmetilamoniu) etc.

4. ***Corelarea structurii chimice cu cea fizică*** sistematizează emulgatorii în trei grupe:

- tensioactivii, care scad tensiunea la interfața lichid-lichid;
- coloizii hidrofili, care formează filme multimoleculare şi măresc vâscozitatea mediului, scăzând posibilitatea de contopire a picăturilor dispersate;
- substanțele solide fin pulverizate, ce se adsorb la interfața şi produce un strat rezistent în jurul picăturilor. Pulberi fine hidrofile ca argila, bentonita permit stabilizarea emulsiilor de tipul U/A şi pulberile hidrofobe (cărbune, grafit) pentru tipul A/U.

5. O deosebită importantă în formularea unei emulsii o prezintă ***calea de administrare***, care grupează emulgatorii după acest criteriu în emulgatori:

- de uz intern (guma arabica, tragacanta, derivați de celuloză etc.);
- de uz extern (săpunuri alcaline, compuşi sulfonați, carbopoli, săpunuri inverse, spanuri, tweenuri).

În cazul emulsiilor administrate intern, trebuie să se cunoască cantitatea de emulgator care se poate utiliza în compoziția unei emulsii pentru a nu provoca efecte secundare.

Emulgatorul, ca o a treia componentă a unei emulsii, cu rol în stabilizarea fazei disperse în mediul de dispersie, poate acționa prin mai multe mecanisme. Emulgatorii care se orientează la interfața celor două lichide şi produc o reducere a tensiunii interfaciale cu formarea unei pelicule în jurul particulei fazei interne se numesc emulgatori adevărați sau propriu-zişi. În această grupa sunt incluse substanțele tensioactive (anionice, cationactive, neionogene şi amfotere).

Emulgatorii care contribuie la mărirea vâscozității fazei externe se numesc pseudoemulgatori sau emulgatori secundari.

Numeroase produse naturale acționează ca agenți de vâscozitate pentru soluții apoase (guma arabică, tragacanta, agar-agar, pectina, alginații, derivații de celuloză, saponine, gelatina) sau uleioase (lecitina, ceara, lanolina).

Mecanismul de acțiune al emulgatorilor tensioactivi. Emulgatorii adevărați sunt substanțe caracterizate prin structura amfifilă polar-nepolar, cu afinitate atât pentru faza uleioasă, cât şi apoasă. Ele se orientează la interfața celor două lichide

nemiscibile, formeaz un film monomolecular, se dizolv preferen ial în cele dou faze distincte úi astfel determin o ac iune stabilizatoare, anulând tendin a de coalescen , de lipire a pic turilor fazei dispersate. Substan ele tensioactive pot fi úi purt toare de sarcini electrice care contribuie la stabilitatea emulsiei prin respingerile de natura electrostatic .

Grup rile hidrofile din structura unui emulgator sunt solubile în ap úi cuprind urm toarele grupe func ionale: hidroxil, carboxil, sulfat úi sulfonat cu un cation monovalent, nitric, amino, duble leg turi de carbon, oxigen eteric etc. Grup rile lipofile solubile în ulei, nepolare, sunt lan uri de hidrocarburi, cicluri de atomi de carbon úi grupe carboxil cu cationi bivalen i.

Substan ele tensioactive se caracterizeaz printr-o structur chimic amfifil - o caten hidrocarbonat , alungit , hidrofob , care are la un cap t o grupare polar , redus ca dimensiuni, dar care imprim întregii molecule caracter hidrofil. Pentru formarea úi stabilizarea unei emulsii U/A se urm reúe interven ia stearatului de sodiu, sare a unui acid gras cu 18 atomi de carbon. Catena hidrocarbonat este imaginat printr-un dreptunghi, în timp ce partea hidrofil , gruparea polarizata, este reprezentat ca un cerc.

Fig.nr.31. Reprezentarea p r ii hidrofobe úi hidrofobe a unui tensioactiv anionic - stearat de sodiu

În momentul în care este ad ugat un astfel de tensioactiv, într-un sistem format din dou lichide nemiscibile, moleculele de s pun - prin anionii lor - au tendin a de a se acumula la suprafa a desp r itoare, orientându-se cu gruparea carboxil c tre mediul apos úi radicalul hidrocarbonat spre ulei (figura 32), formând o pelicul în jurul particulei.

Fig.nr.32. Schema formarii unui film monomolecular de: (a) stearat de sodiu în jurul unei pic turi de ulei într-o emulsie U/A; (b) stearat de calciu în jurul pic turii de apa în emulsia tip A/U.

Între cele două lichide nemiscibile apare o zonă de tranziţie, ce realizează separarea fazelor concomitent cu scăderea tensiunii interfaciale şi creşterea suprafeţei de dispersare. Lichidul emulsionat se va transforma în picături mici ce se dispersează omogen şi formează emulsia.

Pe lângă faptul că moleculele de tensioactiv realizează reducerea tensiunii superficiale (dintre cele două lichide complet deosebite), prin acumularea lor la suprafaţa fazei dispersate ele au rol similar unei bariere mecanice ce se opune unirii picăturilor aceluiaşi lichid într-o picătură unică. La acest efect se adaugă şi respingerea electrostatică impusă de prezenţa unor sarcini electrice existente pe suprafaţa particulelor emulsionate.

Stearatul de calciu utilizat ca emulgator într-o emulsie A/U se orientează cu grupările de hidrocarbură către ulei şi cu grupările carboxil spre apă.

Teoria penei - explică formarea emulsiilor la care emulgatorul, prin volumul diferit al celor două grupări hidrofile şi lipofile, sugerează forma de pană (prismă triunghiulară utilizată la despicarea lemnului). În cazul stearatului de sodiu, gruparea hidrofilă îşi va mări considerabil volumul prin efectul de hidratare şi gruparea lipofilă rămâne neschimbată. Moleculele de stearat de sodiu se vor, orienta într-un strat monomolecular la interfaţa ulei - apă şi tensiunea interfacială este înlăturată. Se formează noi suprafeţe de separaţie între grupările hidrofile şi faza apoasă şi lanţurile de atomi de carbon şi faza uleioasă, care prezintă tensiune interfacială redusă sau nulă.

Substanţa care are caracter accentuat hidrofil sau lipofil se dizolvă în faza respectivă şi nu poate rămâne orientată la interfaţa celor două lichide nemiscibile, fiind neutilizabilă ca emulgator.

Gruparea hidrofilă a stearatului de sodiu se dizolvă mai uşor în faza apoasă decât gruparea oleofilă în ulei şi tensiunea interfacială dinspre faza apoasă este mai scăzută decât spre faza uleioasă. Datorită tensiunii interfaciale mai puternice spre faza uleioasă se produce o curbare a suprafeţei de separare către partea uleioasă, care capătă formă sferică.

Săpunurile bivalente se comportă ca emulgator de tip A/U la care predomină grupările lipofile ce se dizolvă mai uşor în ulei decât grupările hidrofile în apă.

În cazul stearatului de calciu, tensiunea interfacială spre faza apoasă rămâne mai ridicată decât spre ulei şi are loc o curbare a suprafeţelor de separaţie spre faza apoasă, formându-se picături de apă dispersate în ulei.

Teoria formării filmului plastic explică stabilitatea emulsiilor cu săpunuri alcaline, substanţe sub formă de pulberi fine sau cu emulgatori complecşi constituiţi dintr-un emulgator U/A şi altul A/U.

Asociind doi emulgatori opuşi ca acţiune, se poate obţine o reducere mai accentuată a tensiunii interfaciale decât se obţine cu fiecare emulgator separat. Asocierea de emulgatori (cetilsulfat de sodiu şi colesterol, stearat de sodiu cu colesterol, polisorbat cu spanuri, laurilsulfat de sodiu cu monostearat de gliceril) se orientează cu grupările hidrofile spre faza apoasă, cu cele lipofile spre faza uleioasă.

În plus, emulgatorii ionogeni conferă sarcină electrică, formând un înveliş de sarcini negative şi pozitive. Stratul de ioni de acelaşi fel contribuie la respingerea electrostatică între particule, mărind stabilitatea emulsiei.

Orientarea moleculelor emulgatorului la suprafaţa de separare între cele două faze; urmată de fixarea mai mică sau mai mare de moleculele de apă sau ulei ca prezenţă, în unele cazuri, a unui înveliş de sarcini electrice, este interpretată ca un film care se opune coalescenţei şi ruperii emulsiei. Filmul de adsorbţie trebuie să fie suficient de solid pentru a se opune tendinţei de contopire a particulelor, dar şi cu o elasticitate corespunzătoare, pentru a rezista la eventualele deformări la agitare sau curgere a emulsiei.

W.D. Bancroft enunţă regula conform căreia faza externă a unei emulsii va fi aceea în care emulgatorul este mai solubil, sau altfel spus, emulgatorul emulsionează faza în care nu se dizolvă.

Tipul emulsiei este dependent de structura moleculei emulgatorului. În domeniul emulsiilor s-a demonstrat ca un emulgator poate realiza ambele tipuri de emulsii, condiţionat de formularea preparatului şi modul de preparare.

Caracterul amfoter al moleculei de lecitină, ca şi proporţia dintre cele două faze, permite să se obţină emulsii U/A şi A/U.

- Emulgatori adevăraţi - substanţe tensioactive

  - Emulgatori anionici

Săpunurile monovalente sunt constituite dintr-un lanţ de 12 - 18 atomi de carbon, lipofil, şi o grupare carboxil, sarea alcalină puternic hidrofilă care îşi manifestă cu preponderenţă caracterul faţă de lipofilia catenei de atomi de carbon. În plus, în soluţia apoasă săpunurile alcaline disociază, anionului revenindu-i astfel acţiunea emulgatoare, motiv pentru care sunt emulgatori tip U/A. Săpunurile de sodiu, potasiu şi amoniu sunt cele mai utilizate în scop farmaceutic. Orientarea moleculelor de săpun în micele explică acţiunea stabilizantă a acestora. Săpunul de amoniu se obţine în timpul preparării emulsiei prin reacţia dintre acizii graşi liberi din uleiul vegetal şi amoniac.

Acţiunea de emulgator a stearatului de amoniu format “in situ” este eficientă pentru stabilizarea emulsiei de tip U/A - respectiv a linimentului amoniacal.

Proprietăţile emulsive pot fi mărite prin introducerea de grupări hidrofile în molecula săpunului, ca gruparea hidroxil, dubla legătura, gruparea sulfurică la acidul oleic, acidul ricinoleic şi esterul sulfuric al acestuia.

Săpunurile alcaline sunt instabile în mediul acid, incompatibile cu sărurile de calciu şi magneziu când se formează săpunurile respective, insolubile în apă. Săpunurile bivalente (stearat de calciu, magneziu) şi trivalente sunt insolubile în apă, solubile în ulei. Săpunurile de calciu sunt emulgatorii care se formează în timpul preparării linimentului oleo-calcar, din reacţia acizilor liberi cu hidroxidul de calciu.

Săpunurile de amine sau săpunurile organice sunt săruri ale acizilor graşi cu aminele aciclice (trietanolamina) sau amine ciclice (morfolina), cu proprietăţi emulsive de tip U/A. Laurat de monoetanolamină, laurat de dietanolamină, oleat de trietanolamină sunt folosite la obţinerea emulsiilor U/A, de uz extern.

Emulsiile rezultate cu emulgatorii reprezentaţi de săpunurile organice sunt mai stabile, au un grad de dispersie superior şi fiind mai puţin alcaline sau chiar neutre, nu irită pielea.

Esteri ai alcoolilor superiori cu acidul sulfuric sunt produşi ce provin prin esterificarea alcoolului lauric, cetilic sau stearilic cu acidul sulfuric: laurilsulfat de sodiu, cetilsulfatul de sodiu şi stearilsulfatul de sodiu. Substanţele se comportă ca săpunurile, au însă reacţie neutră, formează săruri de calciu hidrosolubile şi sunt insensibile faţă de electroliţi. F.R. X oficializează laurilsulfatul de sodiu folosit ca emulgator U/A, în concentraţie de 0,7 - 2% în emulsii fluide, linimente, unguente-emulsii.

F.R. X oficializează asocierea alcoolului cetilic şi alcoolului stearilic ce intră în compoziţia alcoolului cetilstearilic, emulgator în proporţie de 90%, cu 10% cetilstearilsulfatul de sodiu.

Derivaţi sulfonaţi ai acizilor graşi sunt substanţe cu formula generala R-SO_2-O^-Na^+. Cel mai important reprezentant este dioctilsulfosuccinatul de sodiu - Aerosol OT sau Manoxol OT. Este un emulgator cu proprietăţi tensioactive marcate; nu reacţionează cu ionul de calciu.

Carbopolii (carbomeri) sunt polimeri de carboxivinil cu grupe carboxil distribuite pe catenă. Carbopolul se utilizează în emulsii după neutralizarea cu o amină sau hidroxid de sodiu, pentru a asigura grupări solubile în ulei şi apă. În cazul emulsiilor cu concentraţii reduse de fază uleioasă, neutralizarea carbopolului se face numai cu hidroxid de sodiu. Vâscozitatea maximă a emulsiilor se obţine la pH 6 şi scade apoi odată cu creşterea pH-ului.

- Emulgatorii cationici

Emulgatorii cationici sunt combinaţii de amoniu cuaternar (numite şi săpunuri inverse, săpunuri cationice) la care cationului îi revin proprietăţile emulsionante: bromura de cetiltrimetilamoniu (cetrimid), clorura de benzalconiu (zefirol) sunt compuşi solubili în apă ce determină formarea de emulsii U/A. Totodată, având proprietatea de a modifica permeabilitatea la nivelul membranelor biologice, au şi proprietăţi antiseptice şi de aceea pot fi utilizate în scop conservant. Sunt incompatibile cu agenţi tensioactivi anionici şi unele substanţe ca iodul, fenolul, hidroxizii alcalini, săpunuri etc.

- Emulgatori amfoteri

Gelatina - este o proteină purificată obţinută prin hidroliza acidă parţială sau hidroliza alcalină parţială a ţesuturilor animale cu conţinut în colagen. Gelatinele au

un caracter amfoter. În soluţie alcalină, gelatina este emulgator anionic, în soluţie acidă este emulgator cationic. Gelatinele sunt solubile în apă încălzită la aproximativ 60°C; se imbibă absorbind o cantitate de 5 -10 ori mai mare decât masa proprie. În concentraţii sub 1%, gelatinele dau soluţii coloidale. Peste această concentraţie realizează geluri moi sau elastice.

Vâscozitatea şi stabilitatea lor este cea mai redusă la punctul izoelectric şi pH 7 - 8,3 pentru gelatina de tip A şi pH 4,7 - 5 pentru gelatina tip B.

Lecitinele - provin de la glicerină în care două grupări hidroxil sunt esterificate cu acizi graşi superiori, a treia grupă hidroxil cu acid fosforic, de care se leagă un rest de colină sau colamină. Grupările acid fosforic - colina, respectiv colamina, sunt hidrofile, resturile de acizi graşi lipofile, rezultând o echilibrare a celor două tipuri de grupări, încât lecitinele pot forma emulsii de ambele tipuri, în funcţie de predominanţa fazei apoase sau uleioase şi tehnica de lucru.

Lecitinele se pot utiliza şi la prepararea emulsiilor parenterale.

- Emulgatori neionogeni

Alcoolii superiori (alcool cetilic, stearilic, lauric) sunt substanţe cu caracter lipofil ce determină formarea de emulsii A/U. În cazul acestor alcooli, gruparea hidroxil (componenta hidrofilă) nu imprimă moleculei proprietăţile hidrofile, motiv pentru care sunt consideraţi stabilizatori de emulsii de tip A/U.

F.R. X oficializează amestecul de alcool stearilic şi alcool cetilic l: l sub denumirea de Alcoholum cetylstearylicum (cetosterol, ceara Lanette 0).

Colesterolul - reprezintă un alcool ciclic cu un hidroxil şi o dublă legătură, grupări hidrofile ce nu-şi manifestă caracterul faţă de puternicul caracter hidrofob dat de cele patru cicluri de atomi de carbon, ceea ce face ca substanţa să constituie un emulgator de tip A/U.

Esterii parţiali ai acizilor graşi superiori cu polialcoolii permit obţinerea de emulsii de tip A/U (esteri cu etilenglicolul sau propilenglicolul). Dintre esterii parţiali ai glicerolului se utilizează monostearatul de gliceril în scopul creşterii proprietăţilor emulsive ale altor emulgatorilor anionactivi, cationactivi sau neionici. Se obţin monostearaţi de gliceril autoemulgatori sub denumirea de Tegin şi Margamuls etc.

Esterii acizilor graşi cu sorbitanul (Span, Arlacel, Crill, Crilex) se obţin din sorbitol care, prin eliminarea unei molecule de apă, trece în anhidrida internă - sorbitan; aceasta este esterificată cu diferiţi acizi graşi. Produsele sunt notate cu cifre ce exprimă în mod arbitrar natura acidului gras cu care s-a realizat esterificarea:

Span 20 - sorbitan monolaurat;
Span 40 - sorbitan monopalmitat;
Span 60 - sorbitan monostearat;
Span 80 - sorbitan monooleat;
Span 85 - sorbitan trioleat.

La aceşti emulgatori, grupările oleofile sunt preponderente faţă de grupările hidrofile; de aceea formează emulsii de tip A/U.

Monopalmitatul, monostearatul şi tristearatul de sorbitan sunt produşi solizi, ceilalţi esteri sunt fluizi.

Derivaţii de polioxielilen ai esterilor acizilor graşi cu sorbitanul (eteri ai spanurilor cu PEG-uri) sunt cunoscuţi sub denumirea de Tweenuri sau polisorbaţi. În funcţie de natura radicalului acidului gras, de numărul şi lungimea catenelor de polietilenglicol, produşii au aceeaşi numerotare cu Spanurile:

Tween 20 - PEG - sorbitan monolaurat;
Tween 40 - PEG - sorbitan monopalmitat;
Tween 60 - PEG - sorbitan monostearat;
Tween 80 - PEG - sorbitan monooleat;
Tween 85 - PEG - sorbitan trioleat.

Introducerea în molecula spanurilor a catenelor de PEG, cu caracter hidrofil, va conferi proprietăţi de emulgator pentru emulsiile de tip U/A. Acestea sunt stabile la variaţii de pH şi electroliţi.

În F.R. X se oficializează Tweenul 80 cu denumirea de Sorbimacrogoli oleas 300 sau polisorbat 80. Tweenurile intră în compoziţia emulsiilor de uz extem şi intern; pot fi solubilizanţi, umectanţi. Prezintă dezavantajul unui gust neplăcut şi facilitează absorbţia substanţelor toxice în organismul uman, ceea ce limitează utilizarea în cazul emulsiilor de uz intern la concentraţii de 2-3%; se admite folosirea unei concentraţii care să nu depăşească o proporţie mai mare de 25 mg/kg corp.

Tensioactivii neionogeni sunt mai puţin toxici decât cei ionogeni şi mai puţin sensibili la electroliţi şi la variaţii de pH.

Peliculele interfaciale la interfaţa U/A formate de tensioactivii neionogeni nu sunt încărcate electric şi stabilitatea sistemului este conferită de lanţurile hidratate de oxid de etilen, care produc o respingere sterică.

Esterii acizilor graşi cu polietilenglicolii se cunosc sub denumirea de Myrj 41, 55, 52 etc., care se deosebesc după numărul de grupări de oxid de etilen.

Eteri ai alcoolilor graşi superiori cu polietilenglicolii (Brij) prezintă caracter predominant hidrofil şi se utilizează ca atare sau participă la formarea de emulgatori complecşi. Cei mai importanţi sunt:

Brij 30 - eter monolauric al PEG;
Brij 52 - eter cetilic al PEG;
Brij 72 - eter stearilic al PEG;
Brij 98 - eter oleic. al PEG.

Saponozidele - sunt emulgatori naturali care se clasifică în funcţie de aglicon în saponozide sterolice şi saponozide triterpenice. Se caracterizează printr-o accentuată acţiune de suprafaţă, reducând puternic tensiunea interfacială; în concentraţii mici de 0,1-0,5% se utilizează ca stabilizatori în asociere cu alţi emulgatori.

x Balan a hidrofil - lipofil (HLB)

Propriet ile substan elor tensioactive sunt strâns legate de structura moleculelor úi depind, în special, de echilibrul care se stabile úte între grup rile lipofile úi hidrofile ale moleculei respective. Aceasta permite, într-o oarecare m sur , sesizarea domeniului de utilizare a fiec rui tensioactiv.

Balan a hidrofil - lipofil (Hydrophile - Lipophile Balance - HLB) este un sistem de clasificare a tensidelor definit de M.C. Griffin.

Valoarea HLB este în func ie direct de importan a p r ii hidrofile a moleculei:

¾ este maxim când predomin valoarea hidrofil ;

¾ este sc zut la molecule lipofile.

O molecul de substan tensioactiv care este hidrofil 100% are valoarea HLB ipotetica 20. Scara cifric a valorilor HLB a fost stabilit între 1-40, cu punctul de echilibru, unde hidrofilia este egal cu lipofilia, ca fiind 10.

Valorile HLB pân la 20 se refer la produ úi neioGamenil(79T3 0 T140.795 0O TD -0.0 [(ap

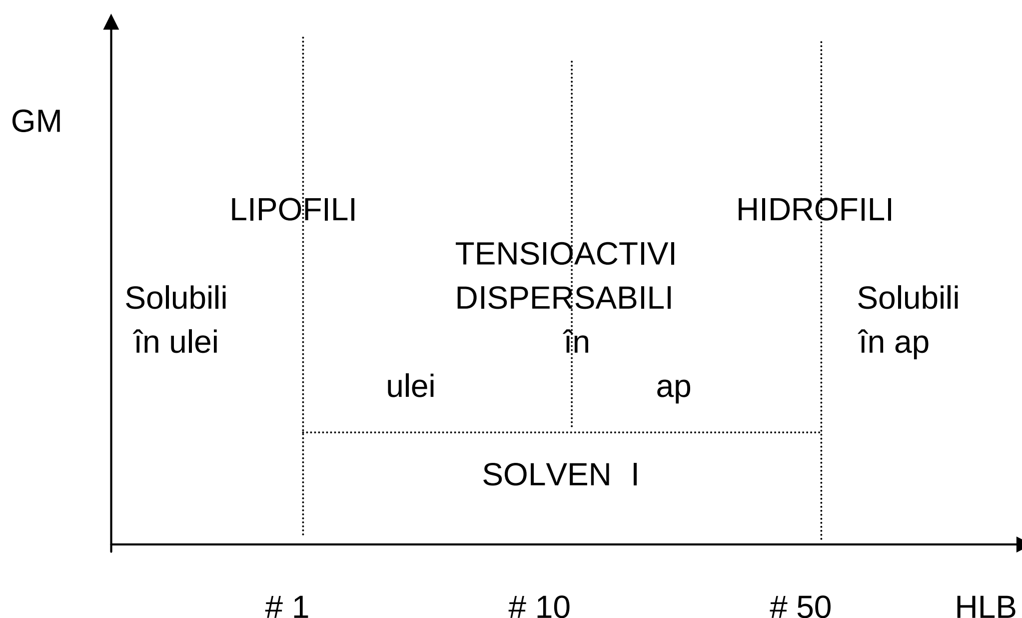


Fig.nr.33. Comportarea substan elor tensioactive

Valoarea HLB reflect o serie de caractere ale tensioactivului: solubilitatea în ap sau ulei, constanta dielectric , tensiunea interfacial .

La valori HLB cuprinse între:

¾ 1-3 tensioactivul nu se disperseaz în ap ;
¾ între 3- 6 este o dispersie slab ;
¾ între 6 - 8 la agitare puternic se ob ine o dispersie l ptoas care devine mai stabil la valori 8 - 10;
¾ între 10 - 13 aspectul este translucid pân la lichid limpede,
¾ peste 13 rezult o solu ie clar .

În func ie de valoarea HLB a tensidului, se apreciaz domeniul de utilizare:

9 antispuman i HLB 1,5 – 3,
9 emulgatori A/U HLB 3 – 6,
9 umectan i HLB 7 – 9,
9 emulgatori U/A HLB 8 – 18,
9 detergen i HLB 13 – 15,
9 solubilizan i HLB 15 – 18.

Unele tenside sunt utilizate ca antiseptice în preparate pentru piele, mucoase ú i ca dezinfectante pentru materialele chirurgicale. Tensioactivii cationici prezint propriet i cheratolitice. În general, substan ele tensioactive influen eaz viteza ú i durata efectului terapeutic, modificând viteza de penetrare a substan ei active. În anumite cazuri, ele pot mari eficacitatea unui medicament, dar este posibil o reducere a efectului terapeutic.

Metode de determinare a valorii HLB. Valoarea HLB a unei substanţe tensioactive poate fi stabilită experimental sau prin calcul.

Metodele experimentale de determinare a valorii HLB implică prepararea şi observarea unui număr mare de emulsii test şi au la bază relaţiile existente între HLB şi constanta dielectrică, între HLB şi căldura de hidratare a derivaţilor polietilenglicolici etc.

Gorman a stabilit existenţa unei funcţii logaritmice între HLB şi constanta dielectrică ε de tipul:

$$HLB = f(\log \varepsilon)$$

Pe baza valorilor experimentale obţinute se alcătuieşte un grafic, iar prin extrapolare se determină valoarea HLB.

Metodele experimentale de determinare a HLB necesită un timp apreciabil, motiv pentru care se preferă determinarea valorii HLB prin calcul, ţinând cont de numărul grupelor polare sau lipofile conţinute în molecula tensioactivului respectiv.

Pentru un număr mare de esteri ai acizilor graşi cu alcooli superiori, se aplică formula stabilită de Griffin:

$$HLB = 20\left(1 - \frac{S}{A}\right)$$

în care: S = indicele de saponificare al esterului acidului gras;

A = indicele de aciditate al acidului gras;

În cazul esterilor acizilor graşi la care nu se poate obţine un indice exact de saponificare, se utilizează formula:

$$HLB = \frac{E + P}{5}$$

în care: E = greutatea procentuală în oxid de etilen;

P = greutatea procentuală a conţinutului în alcool polihidroxilic (glicerol, sorbitol)

Pentru substanţele tensioactive care posedă partea hidrofilă constituită numai din grupări de oxid de etilen, respectiv alcooli polihidroxilici, ecuaţia devine:

$$HLB = \frac{E}{5} \text{ sau } HLB = \frac{P}{5}$$

Aceste relaţii nu se pot aplica tensidelor care conţin oxid de propilen, oxid de butilen, azot, sulf sau tensidelor ionogene care disociază în soluţii apoase şi devin

mai hidrofile decât ar rezulta din procentul de greutate al grupărilor hidrofile raportat la grupările oleofile.

În practică se folosesc frecvent amestecuri de emulgatori cu caractere diferite, care dau rezultate mai bune decât un singur emulgator hidrofil sau lipofil. Aceste amestecuri de emulgatori tensioactivi, prin configuraţia sterică a filmului interfacial, conferă emulsiei o stabilitate mai mare.

Calculul se face ţinând cont de proprietatea de aditivitate a HLB, prin însumarea valorilor individuale ale fiecărui tensioactiv, în funcţie de concentraţia sa. În cazul a doi tensioactivi A şi B:

$$HLB = \frac{HLB_A \times X}{100} + \frac{HLB_B (100 - X)}{100}$$

în care: X = concentraţia procentuală a tensioactivului A în amestec;
HLB_A = valoarea HLB a tensioactivului A;
HLB_B = valoarea HLB a tensioactivului B.

Pe de altă parte, cunoscând valorile HLB ale tensioactivilor utilizaţi şi valorile HLB necesare ale emulsiei cu un singur ingredient lipofil care se prepară, se pot calcula proporţiile necesare din fiecare tensioactiv, conform formulei:

$$HLB_{dorit} = \frac{HLB_A \times P_A + HLB_B \times P_B}{P_A + P_B}$$

în care: P_A, P_B = greutatea tensioactivului A, respectiv B
HLB_A, HLB_B = valoarea HLB a tensioactivului A, respectiv B

$$P_A + P_B = 1$$

Alegerea emulgatorului pentru o emulsie constituită din mai multe componente lipofile se va face după stabilirea în prealabil a valorii HLB necesare fazei grase.

Mecanismul de acţiune al pseudoemulgatorilor. În categoria emulgatorilor secundari (pseudoemulgatori) sunt coloizi hidrofili care îşi manifestă acţiunea stabilizatoare asupra emulsiilor prin mărirea vâscozităţii mediului şi prin formarea de filme multimoleculare la suprafaţa particulelor dispersate, împiedicând mecanic unirea picăturilor fazei dispersate.

Substanţele ca: guma arabică, tragacanta, metilceluloza, alginaţii, pectinele etc. au rolul de a creşte vâscozitatea mediului de dispersie şi se numesc agenţi de vâscozitate (îngroşare).

Stabilizarea emulsiilor fără a modifica tensiunea interfacială, intervenind prin efecte mecanice, se poate realiza şi cu substanţe solide, fin pulverizate (bentonita, cărbune, grafit, trisilicatul de magneziu), insolubile, care sunt umectate de una din faze (apoasă, uleioasă) cu preponderenţă. În cazul unei pulberi ale cărei particule

sunt udate mai bine de apă, ele vor determina formarea unei emulsii U/A, şi invers A/U, dacă particulele se vor umecta cu ulei. Particulele trebuie să prezinte masă moleculară mică pentru ca forţa gravitaţională să nu afecteze echilibrul.

Hidroxizii de magneziu sau aluminiu, bentonita sunt umectate de apa şi se întrebuinţează ca stabilizanţi pentru emulsii U/A. Cărbunele şi talcul sunt umectate de uleiuri, stabilizând emulsii A/U.

- Emulgatori secundari - agenţi de vâscozitate

Emulgatorii secundari (pseudoemulgatori) cuprind substanţe cu structuri chimice variate, ca polizaharide (gumă arabică, alginaţi, derivaţi celulozici), proteine (gelatină, caseină), ceară, bentonită etc. Polizaharidele prezintă o mare capacitate de a se hidrata cu apă, formând în prezenţa glicerolului sau etanolului mucilagii care pot fi utilizate ca agenţi de vâscozitate la emulsii.

Guma arabică - este un amestec de săruri de calciu, magneziu şi potasiu ale acidului poliarabinic, solubilă în timp în apă; soluţiile au reacţie slab acidă.

Acţionează ca emulgator, prin:

- creşterea vâscozităţii,
- formarea unui film protector în jurul particulelor,
- şi într-o anumită măsură prin scăderea tensiunii interfaciale.

Poate fi considerată ca un emulgator anionactiv. F.R. X oficializează mucilagiul 30%, din care se poate folosi în emulsie aproximativ 20%.

Tragacanta - este un cvasiemulgator ale cărei dispersii apoase au o vâscozitate de structură. Tragacanta este constituită din două fracţiuni: tragacantina - solubilă în apă şi basorina - insolubilă în apă, dar se îmbibă şi se umflă. Tragacanta se foloseşte sub formă de mucilag 2,5% cu glicerol, alcool, nipagin şi nipasol (F.R. X).

Pectinele - sunt constituite din acid poligalacturonic în care grupările carboxil sunt parţial esterificate cu metanol; se dizolvă în apă până la 5%, formând geluri. Mucilagiul 1% are un pH 3-4.

Acidul alginic şi alginaţii - sunt polimeri ai acidului manuronic, respectiv sărurile de sodiu, potasiu, amoniu sau magneziu.

Sarea de calciu nu este solubilă. Mucilagiile în concentraţie de 1 - 2% au un pH 6 - 7, interval în care vâscozitatea lor este maximă.

Agarul - polimer uniform în care monomerul este agarobioza, se îmbibă puternic în prezenţa apei şi poate forma geluri tixotrope. Se utilizează mucilagiile 1 - 2%.

Deriva ii de celuloz   sunt polimeri semisintetici, cu o utilizare frecvent   în practica farmaceutic .

Celuloza este un polimer de hidra i de carbon insolubil în ap . Dac   celuloza se eterific   par ial cu metanol sau etanol, lan urile moleculei de celuloz   se desfac în molecule cu lan uri mai scurte, blocarea intermolecular   este deschis , ceea ce face posibil   hidratarea ú dizolvarea în ap . Lungimea lan urilor polimerizate dup esterificare este între 100 - 800 unit   i de anhidroglucoz   cu o greutate molecular de 20.000 - 150.000. Produsele eterificate devin hidrosolubile când unei unit   i de anhidroglucoz   îi revin 1,3-2 grupe metoxi specific metilcelulozei (M.C.). În emulsii se utilizeaz   în concentra ii de 0,5%.

Prin înlocuirea unui atom de hidrogen al grup rii metoxi cu o grupare carboxil ú a transform rii în sarea de sodiu, produsul este carboximetilceluloza sodic (C.M.C. Na), respectiv sarea de sodiu a acidului glicolcelulozic.

În concentra ii de 1 - 2,5% M.C. ú C.M.C. Na formeaz   hidrosoluri; în concentra ii mai mari, hidrogeluri. Emulsiile se pot prepara atât cu mucilagii cât ú cu hidrogeluri, înlocuind guma arabic , tragacanta ú agarul la emulsionarea uleiurilor volatile, uleiurilor grase, cerurilor etc.

F.R. X înscrie mucilagiile de metilceluloz   ú carboximetilceluloz   sodic , în concentra ii de 2%, ob inute cu glicerol, etanol ú conservan i.

Stabilizarea emulsiilor de tip A/U administrate extern utilizeaz   ca emulgatori lanolina, ceara de albine, alcoolul cetilic etc.

Combina iile de emulgatori - sunt folosite pentru realizarea de emulsii stabile, ac iunea emulgatoare a amestecului de agen i emulsivi fiind superioar fiec ruia în parte. Astfel, o asocierea de M.C. cu C.M.C. Na prezint   avantaje fa   de utilizarea separat   a fiec reia din cele dou   macromolecule.

O asociere frecvent   este aceea dintre guma arabic   ú guma tragacanta. Guma arabic   formeaz   un film stabil în jurul particulelor emulsionate, iar vâscozitatea redus   pe care o confer   fazei externe este compensat   de guma tragacanta.

În general, agen ii de vâscozitate sunt mai pu in eficace ca atare, dar asocia i cu emulgatori adev ra i, se ob in emulsii foarte stabile. Asocierea metilcelulozei cu laurilsulfatul de sodiu permite ob inerea de emulsii de ulei de parafin   stabile, un timp îndelungat.

Asocieri ale unui emulgator U/A cu unul A/U confer   o activitate emulgatoare m rit , rezultând emulsii cu un mare grad de dispersie, iar tensiunea interfacial   este puternic sc zut . Astfel de produ ú sunt emulgatori complec ú numi i ú ceruri autoemulsionate ú se utilizeaz   mai ales la prepararea unguentelor-emulsii.

¾ Alte substan e auxiliare

F.R. X prevede la substan e auxiliare folosirea de conservan i antimicrobieni potrivi i. Pentru a evita contaminarea fazei apoase a unei emulsii cu fungi sau bacterii se recomand utilizarea unor conservan i ca: acid salicilic în concentra ii de 0,1-0,2%; nipagin 0,08-0,15%, nipasol 0,01-0,06%, acid benzoic în concentra ii de 0,1-0,2%; acid sorbic 0,02-0,2%, acid propionic 0,04-0,20%.

Concentra ia conservan ilor trebuie s asigure concentra ia minim inhibitoare ú se alege în func ie de coeficientul de distribu ie ulei/ap ú micele/ap sau de eventualele posibilit i de a reac iona cu unele componente ale emulsiei.

Antioxidan ii sunt recomanda i atât pentru faza uleioas (tocoferolul, butilhidroxianisolul, butilhidroxitoluenul, lecitina, palmitatul de ascorbil - concentra ie 0,001 - 0,1%), cât ú pentru cea apoas (acid ascorbic, metabisulfit de sodiu).

Emulsiile destinate administr rii interne pot con ine aromatizan i ú edulcoran i. Îndulcitorii sunt zah rul, fructoza, sorbitol sau substan e sintetice: ciclamat de sodiu, zaharin , aspartam etc.

15.4. Formularea emulsiilor

În formularea unei emulsii sunt necesare cele trei elemente de baz - ulei, ap ú emulgatorul, la care se asociaz substan a activ , aromatizan i, edulcoran i, conservan i. Propor ia componentelor de baz se ob ine, adesea, prin taton ri, care vor duce la preparate stabile ú de consisten adaptat ululiz rii interne sau externe.

În cazul emulsiilor fluide se alege un emulgator natural sau tensioactiv care p streaz forma fluid . Emulsiile sunt stabile la concentra ii de faze interne cuprinse între 40-60%.

Vâscozitatea fazei externe confer stabilitate fizic emulsiei, cu consecin e asupra consisten ei preparatului. Modific rile de consisten sunt limitate pân la nivelul la care se asigur curgerea lichidului în vederea administr rii. Aceast condi ie se impune la emulsiile care se administreaz intern, în doze bine stabilite. Emulsiile de uz extern prezint consisten e diferite ú vâscozitatea este ob inut cu coloizi hidrofili pentru tipul U/A ú substan e lipofile (ceara, alcool cetilic, lanolin etc.) pentru emulsia AIU.

Prin studii sistematice se poate recurge la diagrame ternare ob inute din amestecuri de ap , ulei, emulgator (amestec de tensioactivi cu HLB cunoscut) în propor ii diferite. Se noteaz caracteristicile amestecurilor ob inute ú rezultatele sunt fixate pe un triunghi echilateral al c rui punct de pe suprafa corespunde unor propor ii bine definite din cele trei componente (figura 34).

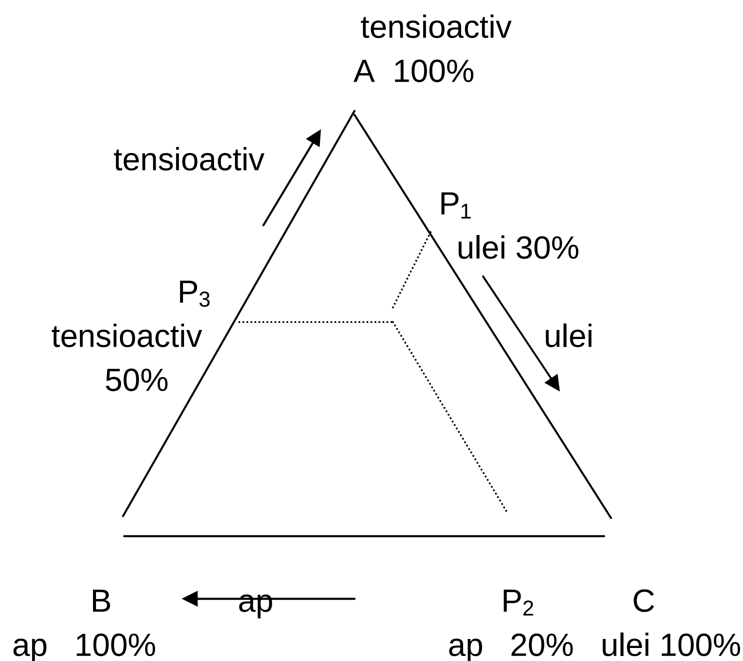


Fig.nr. 34. Propor ia celor trei componente pentru fiecare punct al unei diagrame ternare

În general, se ob in emulsii în propor ii diferite ale fazelor, ceea ce corespunde unei anumite regiuni a triunghiului, zona emulsiilor fine fiind destul de redus (figura 35).

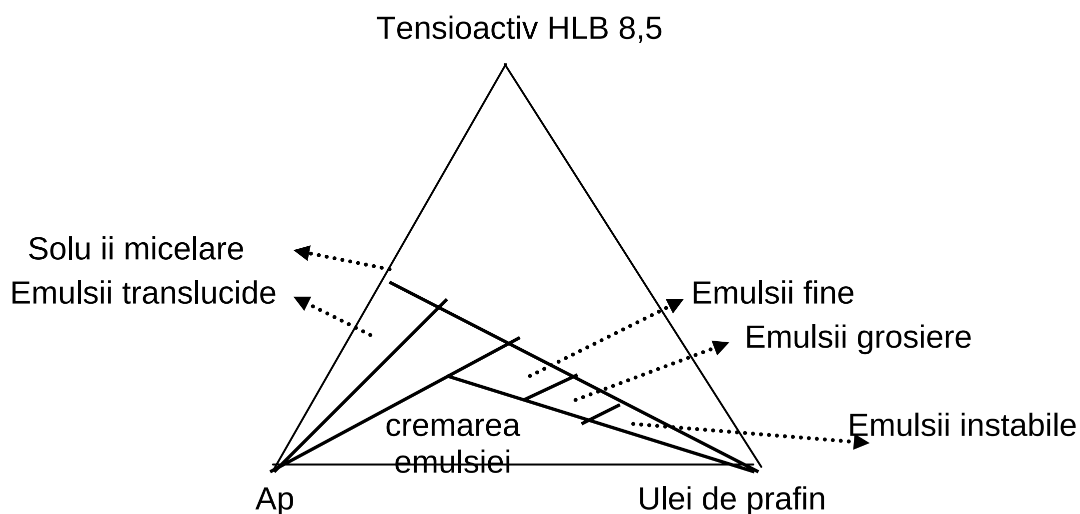


Fig.nr.35. Diagrama ternar : zonele emulsiilor

În formularea emulsiilor se urm re ú e realizarea unei game de emulsii ale aceluia ú i ulei variind valoarea HLB a amestecului de emulgatori. Exist o anumit valoare, fix , a amestecului de emulgatori tensioactivi pentru care emulsia prezint urm toarele propriet i specifice: m rimea pic turilor minim , stabilitate maxim ú i

vâscozitate redus . Aceast valoare variaz în func ie de natura uleiului ú este denumit HLB critic pentru uleiul respectiv.

În vederea alegerii tensioactivului trebuie cunoscut ú valoarea HLB a fazei uleioase. Pentru emulsionarea unui ulei este necesar o valoare HLB specific ; aceast valoare optim este caracteristic fiec rui ulei ú depinde de tipul de emulsie dorit. Cifra cerut de o anumit faz uleioas pentru ca aceasta s dea cu apa emulsii stabile de tipul dorit este numit "valoare HLB necesar ". În tabelul urm tor sunt date valorile HLB necesare unor produse lipofile dependente ú de tipul de emulsie cerut. În func ie de aceste valori se alege emulgatorul sau amestecul de emulgatori potrivi i.

Tabel 13. Valorile HLB necesare form rii emulsiilor

Componente lipofile	Em ulsie A/U	Emulsie U/A
Acid oleic	6	15- 16
Alcool cetilic	-	15
Alcool stearilic	-	14
Ceara de albine	5	12- 13
Lanolin anhidr	8	10-12
Parafin	4	1 l
Ulei de arahide	-	9-10
Ulei de semin e de bumbac	-	10
Ulei mineral u úor	4-5	10 - 12
Ulei mineral greu	4-5	12,5
Ulei de metilsilicon	-	11
Ulei de ricin	-	14
Ulei de germeni de grâu	-	9,5
Vaselina	5	12

Faza uleioas constituit din mai multe componente va impune o valoare HLB necesar ce se calculeaz în func ie de propor ia procentual a fiec rui component.

Alegerea emulgatorului se face dependent de tipul emulsiei ú calea de administrare. Compatibilitatea fiziologic a emulgatorilor delimiteaz numite substan e pentru utilizarea în preparate de uz intern sau extern. Asocia iile de emulgatori în cantit i mai mici vor men ine calitatea stabilizant a emulsiei ú riscul va fi minim asupra organismului.

Stabilitatea chimic ú microbiologic a ingredientelor dintr-o emulsie este asigurat prin antioxidan i ú conservan i dizolva i în faza apoas sau cea uleioas .

Emulsiile parenterale de tip U/A trebuie s con in un tensioactiv netoxic, metabolizabil, s nu produc hemoliz ú s prezinte capacitate de stabilizare a particulelor de ulei la dimensiuni de 1 micrometru.

Dermopreparatele sub formă de emulsii sunt apreciate după capacitatea de întindere pe piele. Emulsia este urmărită pe toată perioada de conservare pentru a se stabili termenul de valabilitate al preparatului.

Condiţiile de preparare, metoda şi aparatura folosite constituie elemente importante în formularea unei emulsii.

15.5. Prepararea emulsiilor

Realizarea unei emulsii stabile din două lichide nemiscibile necesită, pe lângă emulgator, o energie mecanică de dispersare în globule a fazei interne în masa celei de a doua faze.

Aparatura utilizată la prepararea emulsiilor se bazează pe dispozitive care acţionează prin agitare, lovire, forfecare, vibrare, acţiuni mecanice determinate de valoarea tensiunii interfaciale produse între cele două faze ale sistemului. În timpul agitării, fiecare globulă plasată într-un câmp de viteză, caracterizat printr-un gradient de viteză, ia progresiv o formă elipsoidală, care se alungeşte până se rupe în mici globule. Fragmentarea globulelor în globule şi mai mici este provocată de forţele mecanice ale dispozitivului de dispersare.

În aceeaşi măsură se iau în consideraţie forţele de coeziune care se opun deformării globulelor şi tensiunea interfacială care se opune creşterii suprafeţei prin creşterea gradului de dispersie.

Temperatura este un factor important în obţinerea unei emulsii. Cele două faze trebuie să prezinte aceeaşi temperatura în momentul introducerii în aparatul de emulsionat. Temperatura la care se face emulsionarea, în unele cazuri, este mult mai ridicată (50 - 80°), faţă de temperatura obişnuită. Respectarea unei anumite temperaturi pentru ambele faze este necesară la emulsiile în care faza uleioasă prezintă componente cu puncte de topire ridicate.

Faza apoasă se aduce peste cea uleioasă şi se agită până la răcire pentru a evita formarea de granulaţii din componentele lipofile cu punct de topire ridicat.

Emulsiile stabilizate cu coloizi hidrofili sunt influenţate negativ de creşterea temperaturii.

Ordinea de adăugare a fazelor constituie o etapă importantă pentru realizarea emulsiilor omogene şi cu stabilitate mare. În anumite cazuri se aduce faza internă progresiv şi sub agitare în faza în care s-a dizolvat emulgatorul.

Introducerea fazei externe în faza internă va permite, la început, formarea emulsiei de un anumit tip şi prin diluare cu faza externă se trece în tipul invers.

Adăugarea alternativă a celor două faze peste cantitatea de emulgator înlesneşte formarea unei emulsii care se va dilua treptat. Uneori, emulsiile se obţin uşor introducând cele două faze şi emulgatorul în aparatul de emulsionat care, prin acţiunea de forfecare, va dispersa faza internă în particule fine.

F.R. X recomand dizolvarea emulgatorului în faza extern ú în aceasta se disperseaz faza intern , printr-o metod adecvat ; emulsia format se completeaz cu faza extern la masa prev zut (m/m). În fiecare din cele dou faze se pot dizolva una sau mai multe substan e active.

În realizarea unei emulsii se pot folosi ú alte substan auxiliare (stabilizan i, agen i pentru cre úterea vâscozit ii, pentru corectarea gustului ú mirosului, conservan i antimicrobieni).

Farmacopeea prevede ca vehicul emulsia uleioas , de tip U/A, împreun cu modul de preparare.

15.5.1. Metode de preparare a emulsiilor

Emulsiile se realizeaz prin diferite metode, care se aleg în func ie de natura emulgatorului, de raportul fazelor nemiscibile, de modul cum se adaug emulgatorul.

Metoda de preparare prin suspe ndare - metoda gumei uscate sau metoda continental - se aplic la prepararea emulsiilor U/A când emulgatorul este guma arabic sau tragacanta. Ace úti emulgatori hidrofili se suspend prin triturare în faza uleioas , se adaug o mic parte din faza extern ú se omogenizeaz prin triturare pân când se ob ine un fluid vâscos care se nume úte emulsie primar . Se adaug apoi restul apei sau al solu iei apoase ú dac este necesar se filtreaz prin vat . Este necesar s se respecte un anumit raport între cele trei componente ale emulsiei. F.R. X prevede utilizarea de 10 p r i ulei, 5 p r i gum arabic dezenzimat , pulverizat , 7,5 p r i ap pentru formarea emulsiei primare ú completarea cu ap la 100 g, treptat ú în por iuni mici.

Metoda de preparare prin dizolvare - metoda gumei umede sau metoda engleza - este o metod men ionat de F.R. X. Emulgatorul se dizolv în faza extern a emulsiei ú în solu ia ob inut se emulsioneaz faza intern . Pseudoemulgatorii se utilizeaz sub form de mucilagii la prepararea emulsiilor U/A. În emulsiile A/U, emulgatorul (colesterolul, lanolina etc.) se dizolv în faza uleioas , dup care apa sau solu iile apoase se emulsioneaz , treptat ú sub agitare.

Metoda de preparare prin formarea emulgatorului în timpul emulsion rii sau metoda s punului nativ - const în amestecarea celor dou faze nemiscibile care, în urma unei reac ii chimice dintre componentele celor dou faze, formeaz agentul emulsiv ce determin tipul emulsiei ca ú stabilizarea acesteia. Metoda este aplicat aproape exclusiv la prepararea linimentelor-emulsii, când emulgatorul este un s pun de amoniu în cazul linimentului amoniacal ú un s pun de calciu în cazul linimentului oleocalcar. Aceste s punuri rezult în urma neutraliz rii acizilor gra ú liberi din faza uleioas , în prezen a solu iei de amoniac, respectiv a solu iei de hidroxid de calciu, care reprezint faza apoas .

Metoda solventului comun - const în dizolvarea fazei interne ú a emulgatorului într-un solvent comun ambelor componente. Solu ia ob inut se emulsioneaz apoi în faza extern . Condi ia care se cere este ca solventul comun

celor dou componente s fie miscibil cu faza extern . Astfel, pentru prepararea unei emulsii de creozot sau terpineol, emulgatorul fiind lecitina, acestea se dizolv în alcool úi solu ia alcoolic de creozot sau terpineol úi lecitina se emulsioneaz prin agitare cu faza apoas , rezultând o emulsie U/A. Metoda are o aplicabilitate restrâns , având în vedere condi ia formulat mai sus.

În farmacie, emulsiile pot fi preparate prin triturarea úi amestecare la mojar; se utilizeaz mojare cu suprafa interioar nesm l uit , poroas , cu baza mai plat úi cu pistilul aplatizat, pentru a realiza o suprafa mai mare de forfecare.

Emulsii de calitate superioar se ob in cu ajutorul unor dispozitive de agitare mecanic , precum agitatoarele prev zute cu elice sau palete.

Mixerele electrice dau emulsii stabile, dar este posibil încorporarea de aer în preparat, cu schimbarea consisten ei.

15.5.2. Prepararea emulsiilor în industrie

Prepararea cantit ilor mai mari de emulsii necesit aparatur care s disperseze în pic turi foarte mici faza intern úi s confere o stabilitate corespunz toare pe o durat mare de timp.

Emulsiile se realizeaz industrial prin metodele descrise anterior cu particularit i conferite de natura emulgatorului sau asocierea de emulgatori. Aparatura trebuie s dezvolte o energie suficient de mare pentru a realiza gradul de dispersie corespunz tor unei emulsii stabile. Adesea, agitatoarele, amestec toarele nu sunt suficiente pentru a ob ine emulsii fine, stabile, rezultând emulsii grosiere.

Dezavantajul major al dispozitivelor de amestecat îl constituie aerul introdus în con inutul emulsiei, care poate modifica volumul sau provoca reac ii de oxidoreducere. Emulsiile fine se ob in în omogenizatoare de tipul morii coloidale, omogenizatoare cu duze sau cu ultrasunete.

Moara coloidal sau omogenizatorul rotativ cuprinde dou piese importante: statorul este piesa fix úi rotorul, care se rote úe cu vitez foarte mare (figura 36).

Fig.nr. 36. Moara coloidal

Emulsiile grosiere aduse prin partea de sus a aparatului, sub ac iunea combinat a greut ii ú a for ei centrifuge, sunt antrenate între cele dou piese. Se ob in emulsii cu globule fine ú uniforme ca m rime. Pentru a evita c ldura care se degaj în procesul de dispersare a lichidului de emulsionat, aparatul trebuie adaptat la un sistem de r cire.

Omogenizatorul cu presiune sau duz se prezint în mai multe variante (figurile urm toare). Pistonul va for a trecerea emulsiei grosiere prin stria iile unei duze sau a unui resort special, fiind orientat spre o deschidere de evacuare.

Fig.nr. 37. Omogenizatoare: a) cu duz ; b) cu piston

Opera ia de emulsionare se poate repeta prin readucerea emulsiei în corpul aparatului pân rezult o emulsie cu globule fine, uniforme ú stabilitatea corespunz toare.

Omogenizatorul cu ultrasunete utilizeaz undele sonore de înalt frecven (1-40 kHz) ob inute prin procedee electrice sau mecanice. În corpul aparatului de emulsionat se introduce, peste lama metalic ce vibreaz , faza extern a emulsiei (figura 38).

Fig.nr.38. Omogenizator cu ultrasunete

Faza intern se introduce sub presiune prin intermediul unei duze în lichidul supus vibra iilor. Datorit fenomenului de cavita ie, are loc fragmentarea în particule foarte fine, pân la diametrul de 0,2 Pm.

15.6. Condi ii de calitate ú controlul emulsiilor

Emulsiile trebuie s aib un aspect l ptos ú omogen. Culoarea, mirosul ú gustul sunt caracteristice componentelor. Diluate cu faz extern , în propor ie de 1:10, emulsiile trebuie s r mân omogene (examinare cu lupa 4,5 x). Apari ia de mucegai, separ rile de faz sunt indicii ale dezorganiz rii sistemului. Prezen a mirosului rânced poate fi datorat degrad rii componentei uleioase.

M rimea pic turilor ú aspectul emulsiilor. Pic turile dispersate într-o emulsie prezint m rimi între 0,5 – 50 µm. Emulsiile fine, ob inute cu aparatur mecanizat , au particule de 0,2 - 6 µm, cele grosiere, realizate în mojar, con in globule de 5 - 10 µm. Aspectul emulsiilor variaz dup m rimea pic turilor, de la aspectul translucid în cazul emulsiilor foarte fine ú pic turi sub 1 µm, la cele l ptoase, cu pic turi mai mari de 3 µm (Tabelul 14).

Tabel 14. Varia ia aspectului emulsiilor în func ie de m rimea particulelor

M rimea globulelor	Aspect macroscopic
< 0,1 µm	Emulsii slab translucide Microemulsii translucide Solu ii micelare
0,1 - 1 µm	Emulsii fine cu reflexe alb strui
1 - 5 µm	Emulsii l ptoase albe
> 5 µm	Emulsii grosiere, l ptoase, stabile

Aspectul emulsiilor în func ie de m rimea pic turilor. Aspectul l ptos al emulsiilor se datoreaz indicilor de refrac ie diferi i ai celor dou lichide care formeaz emulsia. Aspectul l ptos, alb-alb strui este dependent de cre úterea gradului de dispersie a fazei interne ú de natura emulgatorului.

M rimea particulelor ú gradul de dispersie se stabilesc prin metoda microscopic , folosind microscoape de înalt performan (microscop cu ocular, microscop electronic). Un alt procedeu de m surare ú num rare a particulelor se realizeaz cu ajutorul num r torului electronic - contorul Coulter.

Caracteristici reol ogice ale emulsiilor. Emulsiile cu o propor ie mare de faz extern vor avea vâscozitatea acestui mediu. Cre úterea procentului de faz interna determin ú cre úterea vâscozit ii pân la consisten a unei creme. De ú teoretic volumul fazei interne poate fi de 74,02%, în realitate globulele pot fi de diferite m rimi, se pot deforma ú realizeaz concentra ii de 95 - 99% faza dispersat .

Vâscozitatea emulsiilor depinde de vâscozitatea fazei externe atât prin vâscozitatea lichidului, cât ú prin prezen a agen ilor de îngro úare, ca substan ele lipofile pentru emulsia A/U ú coloizii hidrofili pentru stabilizarea emulsiilor U/A.

Emulgatorul, prin concentra ia ú mecanismul de ac iune, realizeaz filme, pelicule elastice, care se adsorb pe suprafa a globulelor fazei interne, influen ând vâscozitatea final a emulsiei. În general, cu cât divizarea globulelor se efectueaz la un grad avansat de dispersie, cu atât mai u úor va cre úe vâscozitatea.

Comportarea la curgere a emulsiilor este determinat de vâscozitatea acestora. Emulsiile diluate sub 5% faz intern se comport ca lichide newtoniene.

Propriet ile de curgere ale emulsiilor sunt determinate de cele dou lichide nemiscibile ú prezen a emulgatorului, care realizeaz , la majoritatea emulsiilor, o curgere nenewtonian (pseudoplastic ; plastica etc.). Cunoa úterea acestor caracteristici este important pentru aprecierea calit ii emulsiilor de la preparare, în timpul p str rii ú pân la momentul administr rii. Astfel, emulsiile de uz intern trebuie s prezinte o capacitate de curgere necesar prelev rii dozelor.

Emulsiile parenterale trebuie sa aib un grad avansat de diviziune a pic turilor fazei dispersate, dar ú o vâscozitate care s permit trecerea prin acul de sering .

Emulsiile de uz extern sunt caracterizate reologic printr-o capacitate de întindere care trebuie s se p streze nemodificat pe toat perioada de aplicare.

Modificarea caracteristicilor reologice ale diverselor tipuri de emulsii este consecin a unor fenomene de instabilitate fizic , chimic sau microbiologic a preparatelor.

Determinarea vâscozit ii ú a reologiei emulsiilor se face cu ajutorul vâscozimetrului Höpler sau a vâscozimetrului rota ional. Reogramele ob inute permit caracterizarea emulsiilor în func ie de propriet ile reologice, ca fluide plastice, pseudoplastice, tixotrope.

Stabilirea tipului de emulsie. Procedeul prin diluare (Briggs) caracterizeaz comportarea emulsiei la diluare. O emulsie se poate dilua numai la ad ugarea lichidului care constituie faza extern . Emulsia de tip U/A se amestec în mod spontan cu apa, cea de tip A/U se amestec spontan cu uleiul. O pic tur de emulsie de tip necunoscut, la atingere cu o pic tur de ap , se amestec , ceea ce înseamn emulsie de tip U/A. Dac se amestec cu pic tura de ulei, faza extern a emulsiei este uleioas , deci emulsie de tip A/U.

Procedeul cu indicatori se bazeaz pe utilizarea unor indicatori cu dizolvare preferen ial într-una din fazele emulsiei.

La ad ugarea unei solu ii de albastru de metilen unei emulsii de tip necunoscut, apari ia colora iei albastre omogene indic preponderen a mediului apos, deci a unei emulsii de tip U/A. Similar, un colorant hidrofob - Sudan III - va colora în ro úu omogen faza extern a emulsiei de tip A/U.

Combinat cu microscopul ocular, gradat în micrometri, se poate face aprecierea gradului de dispersie.

Procedeul conductometric de diferen iere a emulsiilor se bazeaz pe faptul c apa - faza extern a emulsiilor de tip U/A - este bun conductor de electricitate, mai ales cu o compozi ie de electroli i (emulgatori de tip cationic, anionic). Emulsia de tip

U/A este un sistem favorabil trecerii curentului electric, pe când emulsiile tip A/U nu permit trecerea acestuia.

Procedeul indicelui de refracţie - se aplică ştiind că indicele de refracţie al uleiului este mai mare decât indicele de refracţie al apei. La trecerea unui fascicul de lumină printr-o picătură de emulsie tip U/A, fascicolul este convergent, iar la emulsie tip A/U, fascicolul este divergent.

Procedeul prin fluorescenţă - se bazează pe constatarea ca majoritatea uleiurilor devin fluorescente în lumină UV. Privite la microscopul optic, cu fluorescenţă, o picătură de emulsie de tip A/U evidenţiază un câmp în întregime fluorescent, în timp ce o picătură de emulsie de tip U/A determină apariţia numai a unor pete fluorescente.

Determinarea stabilităţii emulsiilor. Stabilitatea unei emulsii poate fi apreciată la preparare şi după o anumită perioadă de timp. Se introduce emulsia într-un cilindru gradat şi se urmăreşte evoluţia în timp a sistemului. Se observă la intervale regulate de timp apariţia fenomenului de sedimentare, cremare, coalescenţă sau separarea fazelor.

Stabilitatea emulsiilor este urmărită şi în condiţiile unei accelerări voite a procedeului de separare. Emulsia supusă centrifugării va suferi o dezorganizare a fazelor mai rapidă decât în timpul procesului natural. După un anumit timp, se determină procentul de emulsie neseparată. În studiu se poate aprecia gradul reversibil sau ireversibil al procesului de separare şi influenţa temperaturii asupra stabilităţii. Gradul de separare a fazelor în funcţie de timp se determină cu balanţa Figurovski. Aceasta este o pârghie elastică de sticlă sau cuarţ de care se leagă un fir de sticlă cu o capsula ce se introduce în emulsia de studiat. În funcţie de caracteristicile previzibile ale sistemului, capsula se deplasează la adâncime - la apariţia fenomenului de sedimentare, sau la suprafaţă - dacă se produce cremarea fazei interne (figura 39).

Fig.nr.39. Balanţa Figurovski

Deplasarea în timp a săgeţii este proporţională cu volumul sedimentat sau cremat, iar citirea oscilaţiilor acului de la capătul pârghiei pe o scară micrometrică se face cu microscopul.

Determinarea valorii pH-ului. Determinarea pH-ului este important pentru conservarea úi evitarea incompatibilit ilor. pH-ul se m soar direct sau dup diluarea cu ap distilat , cu pH-metrul. Uneori, stabilitatea unei emulsii poate fi ameliorat prin adaos de solu ii tampon.

Masa total pe recipient úi con inutul în substan a activ se stabilesc conform monografiilor din farmacopei sau alte normative de control al calit ii.

15.7. Conservarea emulsiilor

Emulsiile pot suferi modific ri de culoare, gust, miros, reologice datorit influen ei luminii, varia iilor de temperatur , a contamin rii cu bacterii, fungi. Se recomand folosirea de substan e conservante: acid benzoic, benzoat de sodiu, esterii acidului parahidroxibenzoic. Concentra ia conservantului poate sc dea în timp prin difuziunea acestuia în faza uleioas (func ie de coeficientul de parti ie ap -ulei al substan ei), prin absorb ia pe substan ele stabilizante (tween, bentonit , macromolecule hidrofile) sau chiar pe materialul de ambalaj.

În timp ce mediul apos este prielnic dezvolt rii microorganismelor, componenta uleioas reprezint elementul care favorizeaz formarea peroxizilor datorit prezen ei dublelor leg turi nesaturate ale moleculelor acizilor gra úi. Autooxidarea fazei uleioase este favorizat de oxigenul din aer úi de prezen a apei. Substan ele antioxidante utilizate pentru faza gras sunt: butilhidroxianisolul, tocoferolul, butilhidroxitoluenul în concentra ii 0,001 - 0,1g%.

Varia iile de temperatur favorizeaz separarea fazelor unei emulsii. Temperatura ridicat influen eaz emulgatorii naturali prin dizolvarea par ial în solu ii sau accentuarea hidrolizei acestora (lecitina). În ambele cazuri se va reduce vâscozitatea úi se va produce desfacerea emulsiei.

Temperaturile sc zute vor avea acela úi efect prin ruperea filmului elastic de emulgator.

Studiile de stabilitate asupra emulsiilor industriale se efectueaz în diverse condi ii de temperatur pentru stabilirea unei perioade de valabilitate cât mai mari.

F.R. X prevede conservarea emulsiilor în recipiente bine închise, la temperatura de 8 - 15°C.

Emulsiile se eliberea z în flacoane cu o capacitate mai mare decât con inutul úi pe eticheta recipientelor se men ioneaz : „A se agita înainte de administrare!”.

15.8. Microemulsii

Microemulsiile sunt dispersii lichide formate din faza uleioas , apoas , surfactant úi cosurfactant, sunt omogene, transparente úi stabile. Ele se diferen iaz de emulsiile conven ionale (grosiere) prin dimensiunea redus a particulelor fazei

disperse (10-100 nm). Reducerea dimensiunilor particulelor determin suprafe e interfaciale foarte mari úi energie liber crescut . Microemulsiile au propriet i intermediare între solu iile micelare con inând uleiuri solubilizate úi emulsii. Substan ele tensioactive (surfactan i) sunt folosite în realizarea microemulsiilor, pornind de la capacitatea solubilizant a acestora asupra unor substan e medicamentoase greu solubile în ap (figura 40a, b, c, d, e).

Fig.nr. 40. Reprezentarea microstructurii sistemelor: (a) micelare; (b) solu ie; (c) solubilizat micelar; (d) microemulsie; (e)emulsie.

În compozi ia microemulsiei sunt cele dou faze nemiscibile úi un emulgator (surfactant úi un cosurfactant).

Transparen a microemulsiilor se datoreaz dimensiunilor mult mai mici a particulelor, care permit trecerea luminii, în compara ie cu macroemulsiile, care sunt opace.

Microemulsiile sunt apreciate ca sisteme termodinamic stabile care, prin formulare, î úi men in stabilitatea în timpul conserv rii.

Emulsiile conven ionale pot avea ini ial stabilitate, ca ulterior s se produc coalescen a particulelor úi chiar destructurarea sistemului.

Prepararea macroemulsiilor necesit o energie mecanic foarte mare, în timp ce microemulsiile se formeaz în mod spontan úi pot încorpora cantit i mici de faz intern , f r o cre útere a vâscozit ii.

În ultimul timp s-a acordat aten ie microemulsiilor ca sisteme noi de eliberare a substan ei medicamentoase, pentru avantajele pe care le prezint . Din punct de vedere tehnologic, microemulsiile prezint tendin e de formare spontan , la temperatura camerei, cu o serie de caracteristici:

¾ capacitate crescut de solubilizare a substan elor greu solubile;
¾ sterilizare prin filtrare;
¾ stabilitate fizic .

Avantajele fiziologice prezentate de microemulsii sunt:

9 modificarea biodisponibilit ii substan elor active;
9 cre úterea absorb iei;

- reducerea toxicităţii;
- realizarea de concentraţii terapeutice active la administrare pe cale cutanată.

Formularea microemulsiilor prevede o compoziţie complexă care cuprinde faza apoasă, faza uleioasă, emulgatorul (surfactant şi cosurfactant), la care se adaugă antioxidanţi, conservanţi etc. Ca fază apoasă pot fi incluse şi alte lichide polare nemiscibile cu faza uleioasă, ca: soluţii apoase de glucoză, clorura de sodiu, propilenglicol, PEG 300, 400, glicerol. Faza uleioasa poate fi reprezentată de uleiuri vegetale, minerale, ulei de silicon, esteri ai acizilor graşi.

În literatură se menţionează că trigliceridele ar prezenta „memoria” unei stări cristaline, de unde şi o anumită ordine care persistă şi în stare lichidă. Această comportare determină o pierdere a flexibilităţii, care poate explica de ce uleiurile vegetale nu formează emulsii echilibrate la cantităţi mici de emulgator.

Surfactanţii utilizaţi pot fi: gliceride saturate poliglicozilate, poliglicerol oleat, dietilenglicol monoetil eter etc.

Cosurfactanţii sunt: esteri ai acizilor graşi cu propilenglicol, monooleat de gliceril, monolinoleat de gliceril. Un factor important în alegerea emulgatorului pentru obţinerea unui anumit tip de emulsii îl reprezintă valoarea HLB, care furnizează date despre caracterul hidrofil al surfactantului.

Emulgatorii cu valoare HLB mică (7) formează emulsii A/U şi cei cu valoare HLB peste 8 se utilizează pentru formarea emulsiilor U/A.

Valoarea HLB poate fi influenţată de natura fazelor miscibile, de alţi adjuvanţi, concentraţia de emulgator, temperatura, metoda de preparare.

Dezavantajul utilizării sistemului HLB este faptul, că reprezintă o caracteristică a surfactantului ca moleculă şi nu poate fi un indicator al comportamentului sau stabilităţii emulsiei.

În optimizarea formulării microemulsiilor a fost utilizată diagrama de fază care include comportamentul asocierilor de componente necesare.

Folosirea diagramei pseudoternare permite determinarea ariei în care se formează microemulsia, deşi reprezintă un sistem cuaternar. În acest scop se consideră microemulsia ca fiind formată din trei componente în care emulgatorul este un amestec din două substanţe şi este folosit în raport constant pe durata unei experienţe.

În determinarea ariei de formare a microemulsiei se începe cu un amestec bine definit din cele două faze şi amestecul de emulgator (S + CoS); se aduce puţin câte puţin din faza rămasă şi se observă caracteristicile sistemului: modificarea vizibilă a aspectului de la opalescent la translucid şi invers ne indică limitele zonei de existenţă a microemulsiei (figura 41).

Fig.nr.41. Diagrama pseudoternar cu: microemulsii - 2; emulsii fine - 4, 5; solu ii micelare- 3; emulsii grosiere -1; emulsii instabile – 6, 10

În mod practic se parcurg urm toarele etape:

¾ stabilirea raportului S/CoS úi realizarea amestecului;
¾ ob inerea amestecului din X % faza uleioas úi 100-X% amestec S - CoS;
¾ în amestecul format prin agitare magnetic , se aduce în pic turi faza apoas pân devine translucid;
¾ se calculeaz procentul din cele trei faze încorporate úi se marcheaz pe grafic punctul care corespunde limitei ini iale a zonei de microemulsionare;
¾ se continu ad ugarea în pic turi a fazei apoase úi se noteaz cantitatea la care amestecul a devenit din nou opalescent;
¾ se calculeaz procentul din cele trei faze încorporate úi se marcheaz pe grafic punctul care corespunde limitei de sfâr úit a zonei de microemulsionare;
¾ opera ia se repet pentru alt procent X din faza uleioas cu acela úi raport S - CoS;
¾ aceea úi cale urmeaz úi modific rile f cute asupra raportului S/CoS.

În literatura de specialitate sunt exemple de formul ri de microemulsii care au ca scop cre úterea biodisponibilit ii unei substan e greu absorbabile la administrare oral (ciclosporina) sau pentru protejarea unor peptide de ac iunea peptidazelor. Diclofenac dietilamina într-o form de microemulsie prezint o absorb ie transcutanat mult mai eficient .

Formularea microemulsiilor este o modalitate de rezolvare a problemelor de solubilizare úi cre útere a biodisponibilit ii substan elor medicamentoase.

15.9. Emulsii multiple

Emulsiile multiple sunt „emulsii de emulsii”, respectiv o emulsie simpl dispersat în faza extern , cu care nu este miscibil .

Emulsia multipl de tip H/L/H (figura 42a) este reprezentat de o emulsie simpl L/H cu faza extern apoasa dispersat în interiorul unei faze uleioase.

O emulsie cu faza extern uleioas poate con ine în particulele de ap dispersate numeroase globule de ulei, constituind o emulsie multipl de tip L/H/L (figura 42b).

În aceste sisteme exist vehicule cu un înveli úuleios sau apos, plutind în ap sau ulei, fiind stabilizate de un film emulgator lipofil sau hidrofil. Aceste emulsii sunt capabile s con in în faza apoas sau uleioas intern substan e active dizolvate sau dispersate.

Fig.nr.42. Reprezentarea schematic a emulsiilor multiple: (a) emulsii H/L/H; (b) Emulsii L/H/L

Avantajele emulsiilor multip
le sunt:

9 protejarea componentelor fragile;
9 se pot încorpora printr-o singur preparare substan e incompatibile;
9 constituie un mod de a prelungi ac iunea substan elor active.

Dezavantajele sunt:

¾ stabilitatea redus ;
¾ mecanisme de eliberare incomplet elucidate;
¾ dificult i de caracterizare, în special pentru emulsii multiple de tip L/H/L;
¾ lipsa de informa ii asupra modului de comportare dup aplicarea pe piele.

Numeroase cercet ri se fac privind aceste sisteme cu toate limit rile men ionate pân în prezent.

În domeniul cosmetic exist numeroase brevete, mai ales privind cremele pentru soare, hidratante, nutritive, creme de protec ie pentru mâini, antisudoriftce, împreun cu preparate noi care con in parfumuri.

Metodele de ob inere a emulsiei multiple au la baz procedeul clasic, cu dou etape. Prima faz const în prepararea unei emulsii L/H sau H/L.

A doua etap const în dispersarea emulsiei H/L în ap care con ine un emulgator hidrofil, pentru a ob ine o emulsie multipl H/L/H (figura 43) sau emulsia L/H în ulei care con ine un emulgator lipofil pentru a ob ine o emulsie multipl L/HIL.

În aceast a doua etap , datorit agit rii ú mai ales ad ug rii apei ú prezen ei unui emulgator hidrofil (în cazul emulsiilor H/L/H) exist riscul ca emulsia cu faza continu uleioas s dea o emulsie simpl L/H.

Pentru a evita aceast inversare ú a ob ine o emulsie multipl stabil , este necesar s se stabileasc corect atât formularea cât ú condi iile tehnice.

Fig.nr.43. Fazele prepar rii emulsiei multiple H/L/H

În formulare trebuie s se utilizeze:

¾ un ulei mineral cu o vâscozitate ridicat ;
¾ agen i de suprafa de natur polimeric ;
¾ cea mai redus cantitate posibil de emulgator hidrofil;
¾ o valoare HLB a amestecului emulsionant mai mic de 10;
¾ concentra ie electrolitic optim ;
¾ un procentaj mare (75%) de emulsie primar pentru a fi dispersat.

Din punct de vedere tehnic se va folosi:

9 fie o for mica de forfecare (aproximativ 300 de tura ii pe minut) cu un timp lung de încorporare (peste o or);

9 sau o for mare de forfecare (aproximativ 2000 de tura ii pe minut) cu un timp redus de încorporare (câteva minute).

În formularea unei emulsii multiple sunt incluse: faza apoasă, uleioasă, emulgatori, electroliţi şi alţi adjuvanţi pentru a creşte absorbţia substanţei active (acid hialuronic, uree, lactat de sodiu), emoliente (ceara, ulei vegetal).

Caracterul multiplu al emulsiei obţinute este demonstrat prin examenul microscopic cu un microscop obişnuit şi la microscop electronic după tratament cu indicatori specifici.

Demonstrarea caracterului multiplu a fost confirmată folosind rezonanţa magnetică nucleară (RMN), în emulsiile multiple H/L/H sau L/H/L.

Într-o emulsie simplă, în condiţii funcţionale bine definite, semnalul RMN al protonilor apei este îngust şi nu dublat. În emulsiile multiple, semnalul este lăţit sau dublat.

În cazul unei emulsii simple care conţine o singură interfaţă, moleculele de apă sunt relativ libere şi viteza lor de relaxare - reorientare este mare, ceea ce duce la un semnal subţire în spectru. În cazul emulsiilor multiple, care au două tipuri de interfeţe şi o suprafaţă totală interfacială mult mai importantă, moleculele de apă sunt mai puţin mobile şi viteza lor de relaxare - reorientare este mult mai mică, ceea ce duce la apariţia unui semnal în spectru lărgit sau dublat pentru protonul apei.

O emulsie multiplă care conţine un electrolit în faza internă diluată cu apă distilată va produce un dezechilibru al presiunii osmotice, de o parte şi de alta a membranei uleioase. Din acest motiv apare apa din faza externă în cea internă, apoasă, care produce o umflare a globulelor interne. Când acestea ating dimensiuni critice, membrana uleioasa se sparge şi apa se amestecă cu faza externă.

Dacă emulsiile multiple nu se diluează cu apa distilată ci cu o soluţie de glucoză cu aceeaşi osmolaritate cu faza internă, fenomenul nu se produce decât după 12 ore. Se presupune că, odată cu electroliţii, eliberarea se face preferenţial, prin ruptura membranei uleioase. Acest mecanism de rupere se poate cunoaşte prin determinarea conductivităţii şi a vâscozităţii relative, în funcţie de timp.

Cercetările efectuate până în prezent sugerează că emulsiile multiple oferă mai multe posibilităţi decât o emulsie simplă, din care derivă, şi la fel de multe cât şi unele sisteme veziculare, de care sunt apropiate.

Ca şi emulsiile simple, emulsiile multiple furnizează pielii apă şi ulei, conţin numeroase componente, sunt uşor de administrat întrucât pot fi aplicate direct pe piele şi pot dovedi calităţi deosebite din punct de vedere cosmetic.

Ca şi alte sisteme veziculare, emulsiile multiple protejează substanţele active, permit incorporarea componentelor incompatibile într-o singură etapă de preparare, constituie un vehicul pentru substanţele hidrosolubile sau liposolubile.

Comparativ cu alte sisteme veziculare, emulsiile multiple sunt mai greu de preparat datorită etapei critice a celei de-a doua emulsionări, nu sunt uşor de caracterizat, întrucât se pot transforma fără schimbări vizibile într-o emulsie simplă, au o stabilitate mai greu de controlat, dau o prelungire a acţiunii nedovedită şi din acest motiv nesigură.

Capitolul XVI

SUSPENSII

16.1. Generalități

Suspensiile farmaceutice sunt sisteme disperse heterogene în care faza dispersată este alcătuită din particule solide iar mediul de dispersie este un lichid (S/L).

Prin extindere, în general, pot fi considerate suspensii toate sistemele disperse heterogene constituite din două faze, în care faza dispersată este solidă, iar mediul de dispersie poate fi:

- gaz,
- lichid,
- semisolid,
- sau chiar solid.

În mod obișnuit prin suspensii se înțeleg preparate lichide, deci cu mediu de dispersie fluid, cel mai frecvent apa sau uleiul.

În vehicul pot fi asociate și alte componente, care să asigure:

- o omogenitate corespunzătoare,
- un aspect elegant preparatului,
- un gust și miros mai plăcut pentru preparatele de uz intern,
- stabilitatea și conservarea chimică și microbiologică.

Dimensiunea particulelor fazei dispersate variază între 0,1-100 µm. dacă dimensiunea este mai mică de 0,1 µm, se trece în categoria dispersiilor coloidale.

Substanțele solide dispersate în suspensii sunt fie componente insolubile în vehicul, fie parțial solubile sau cu solubilitate mică.

Avantajele suspensiilor:

1. pot fi administrate substanțe care practic sunt insolubile sau incomplet solubile în vehiculul respectiv, și să asigure un dozaj corespunzător al acestor substanțe (concentrații ridicate);
2. pot fi administrate intern, extern sau parenteral;
3. cele administrate intern asigură o biodisponibilitate superioară principiilor active, comparativ cu alte forme farmaceutice (comprimate sau capsule care conțin aceeași substanță activă și unde intervine și dezagregarea), deoarece substanța activă este liberă și are o acțiune imediată. Biodisponibilitatea superioară este datorată suprafeței mari de contact a substanțelor active cu sucul gastric sau

intestinal úi absorb iei mai mari în circuitul sistemic (biodisponibilitatea este mai mic decât a solu iilor);

4. aceste preparate sunt u úor de administrat copiilor, comparativ cu comprimatele úi capsulele suspensiile de uz intern se administreaz la copii, realizându-se un dozaj corect în func ie de vârst , sub form de pic turi sau cu linguri a (comprimatele sau drajeurile sunt mai dificil de dozat - împ r it);

5. se poate corecta gustul úi mirosul cu edulcoran i úi aromatizan i. Folosirea unor deriva i insolubili corecteaz gustul amar al unor deriva i solubili: cloramfenicolul amar, înlocuit de palmitatul de cloramfenicol, chinina înlocuit cu tanatul de chinin ;

6. unele substan e în mediu apos hidrolizeaz , suspendându-se în mediu uleios: cazul fenoximetilpenicilinei care hidrolizeaz în mediu apos, fiind administrat ca suspensie uleioas (în ulei de cocos);

7. la substan ele insolubile în ap , exist posibilitatea s fie prelucrate sub form de suspensii uscate – suspensiones sicce. Categorie special format din amestecul de pulbere sau granulat în prealabil, con inând substan e active plus agen i de suspendare, edulcoran i, aromatizan i. Aceste suspensii urmeaz a fi diluate cu ap folosind o anumit cantitate, marcându-se pe flacon printr-o linie volumul suspensiei, dup diluare. Prin simpla agitare, se ob ine o suspensie omogen fiind folosite un timp scurt 1-2 s pt mâni , la frigider. Amestecarea se face de c tre bolnav sau de farmacist, dup indica ii: ex. ampicilina sau alte antibiotice, în special la copii;

8. pot fi folosite úi pentru administrare parenteral ob inând preparate cu ac iune prelungit (administrare oftalmic sau topic);

9. prezint interes úi pentru medicina veterinar úi pentru pesticide, insecticide, fungicide, ierbicide.

Dezavantajul major: sistem dispers instabil, prin depunerea fazei solide; prezint importan fenomenul sediment rii, sedimentul se poate cimenta prin aglomerare sau prin cre úterea cristalelor, devenind neomogene úi redispersându-se greu.

Suspensiile reprezint cele mai instabile sisteme disperse.

Repartizarea uniform a particulelor în preparate, pentru toat perioada p str rii nu se poate realiza decât în preparatele în care mediul de dispersie este semisolid – creme sau unguente-suspensii. De aceea pentru ca o suspensie farmaceutic s fie satisf c toare, se consider c este suficient ca ea s r spund urm toarelor cerin e:

- particulele solide în suspensie s fie de aceea úi m rime – grad de dispersie úi s aib dimensiuni cât mai mici, ob inând un preparat omogen, cu aspect corespunz tor, f r textur nisipoas ;
- faza dispersat s nu separe prea repede din preparat dup o prealabil agitare, pentru a asigura prelevarea corect a dozelor;

- particulele care se depun, să nu formeze un sediment compact şi să se redisperseze uşor, formând un amestec omogen la uşoară agitare;
- suspensia să fie suficient de vâscoasă, pentru a întârzia formarea sedimentului, dar să aibă o fluiditate care să permită o curgere uşoară prin acul de seringă, la administrare parenterală.

16.2. Factori care afectează proprietăţile suspensiilor farmaceutice

16.1.1. Dependenţi de faza dispersată

1. Dimensiunea particulelor substanţei solide aflate în suspensie (controlul asupra mărimii particulelor)

Faza solidă este formată din una sau mai multe substanţe insolubile sau parţial solubile în mediul de dispersie.

2. Concentraţia fazei dispersate – poate varia, dar nu poate depăşi o anumită limită, preparatul trebuind să rămână fluid, devenind prea vâscos trece în domeniul pastelor.

Mărimea particulelor joacă rol important în formulare, depunerea lor fiind direct proporţională cu pătratul razei. Viteza de sedimentare a particulelor din suspensie este dată de relaţia lui Stokes, conform căreia viteza de sedimentare poate fi micşorată prin scăderea mărimii particulelor.

$$v = \frac{2}{9} \times \frac{r^2 (d_1 - d_2) g}{K}$$

unde:

r - raza particulei

d_1 - densitatea fazei dispersate

d_2 - densitatea mediului de dispersie

K- vâscozitatea mediului de dispersie

g - acceleraţia gravitaţională

Ca o suspensie să fie stabilă, dimensiunea particulelor trebuie să fie de 0,1-50 µm (de obicei 1-50 µm).

Dimensiunea particulelor influenţează tolerabilitatea, uşurinţa la administrare şi biodisponibilitatea preparatului. Mărimea particulei este definită ca fiind cea mai mică dintre dimensiunile ei liniare. Importanţa acestui parametru a fost pusă în evidenţă în 1963 de către Whitet care a arătat, pentru acetatul de cortizon, că prin micronizare creşte solubilitatea şi deci rezorbţia şi implicit toxicitatea. Există deci dimensiuni optime.

- tolerabilitatea este importantă pentru suspensiile parenterale sau oftalmice, când particulele mai mari de 5 µm pot da iritaţii;
- uşurinţa la administrare a unei suspensii parenterale depinde de mărimea şi forma particulelor, fiind posibil ca acul hipodermic să se blocheze cu particule mai mari de 10 µm, mai ales dacă sunt aciculare.

Chiar dacă la preparare, particulele au dimensiuni corespunzătoare, în timp se poate produce creşterea dimensiunii acestor particule – creşterea cristalelor de substanţă solidă, mai ales la fluctuaţii de temperatură. Astfel, la cald, solubilitatea substanţelor creşte, la rece recristalizează, mărindu-se dimensiunea cristalelor, mai ales la substanţele parţial solubile (paracetamolul). În cazul în care, de la început particulele suspendate sunt polidisprese (au dimensiuni diferite), în timp cristalele mai mici se vor dizolva mai repede, soluţia devenind suprasaturată şi la răcire excesul se depune pe cristalele mai mari, care astfel se măresc.

O altă cauză a creşterii cristalelor în timp se întâlneşte şi atunci când există mai multe forme polimorfe ale aceleiaşi substanţe iar în preparat se află forma metastabilă, mai solubilă dar cu tendinţă de a trece în forma stabilă, mai puţin solubilă.

De exemplu: riboflavina - 3 forme polimorfe, aspirina- 2 forme polimorfe, hormonii sexuali, barbitalul, sulfamidele, corticosteroizii.

Forma particulelor:

- cristalină: formă plăcuţe, mai hidrolizabile; particule foarte fine total hidrolizabile.
- amorfă: mai solubilă decât forma cristalină.

Micşorarea dimensiunii particulelor prin pulverizare reprezintă în sine şi un factor de instabilitate, cu cât suprafaţa particulelor este mai mare, cu atât sistemul are energie liberă mai mare, şi este mai instabil. Pentru a reveni la starea termodinamică stabilă, particulele au tendinţa de a se reuni astfel încât suprafaţa lor să scadă, scăzând şi energia prin agregarea acestora, creşterea cristalelor, sedimentarea şi întărirea sedimentului (caking).

16.2.2. Capacitatea de umectare a particulelor solide de către mediul de dispersie

Dispersarea uniformă a substanţelor solide depinde de umectarea şi repartizarea particulelor umectate în sistem.

Un prim semn de neomogenitate, poate să apară chiar de la introducerea lor în faza lichidă, datorită unei slabe umectări a particulelor de mediul dispersat:

- particule liofile: se umectează spontan la contactul cu un lichid;
- particule liofobe: rezistenţa particulei la umectare.

Datorit slabei umect ri, aerul adsorbit, aderent de particule nu este expulzat, producând fenomenul de flotare, ce face dificil sau imposibil omogenizarea suspensiei.

Exemplu la introducerea:

- de substan e hidrofobe în ap : sulf, sulfamide,
- sau substan e hidrofile în mediu nepolar: oxid de zinc în ulei de parafin .

Datorit porozit ii solidul adsoarbe aer în capilare úi face ca interfa a S/L s nu se nu se realizeze; aerul adsorbit face solidul mai u úor úi apare fenomenul de flotare.

Gradul de umectare este definit în func ie de unghiul de contact al substan ei solide cu un lichid.

Astfel, la substan ele complet hidrofobe, pic turile lichide r mân la suprafa , cele par ial hidrofobe se etaleaz pu in.

1: umectarea nu se produce

2: umectarea se produce greu

3,4: umectarea este par ial

5: umectarea este perfect

Fig.nr.44. Reprezentare grafic a gradului de umectare al substan ei solide cu un lichid

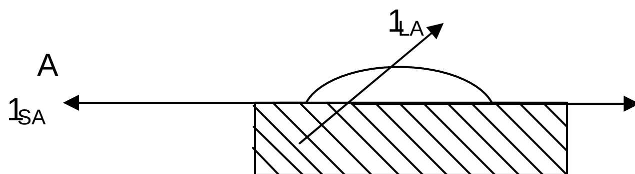
Unghiul de contact este unghiul format de suprafa a solid cu tangenta la pic tur . Cu cât unghiul de contact este mai mic capacitatea de împr úiere a lichidului este mai mare.

Unghiul de contact este în rela ie cu:

¾ tensiunea celor dou faze (solid úi lichid) – for ele de coeziune,

¾ tensiunea interfacial L/S – for e de adeziune.

Asupra punctului A ac ioneaz trei for e:



- tensiunea interfacial a solidului sau 1_{SA};
- tensiunea interfacial solid/lichid sau 1_{SL};
- tensiunea superficial a lichidului sau 1_{LA}.

La echilibru când A se afl în repaus:

- tensiunea solid/aer sau tensiunea interfacial a solidului $_{SA}$ = 1_{S};
- tensiunea interfacial solid/lichid $_{SL}$ = 1_{SL};
- tensiunea superficial a lichidului 1_{L};

Procesul de umectare poate fi urm rit aplicând ecua ia lui Young (ecua ia urm toare) care este dedus din vectorii de for :

$$_{S} = {}_{SL} + {}_{L} . \cos$$

unde: – unghiul de contact.

$$\cos T \frac{{}_{S} \quad {}_{SL}}{{}_{L}}$$

Valorile numerice ale cos când variaz de la 0-180^0 variaz de la 1 la -1.

$\cos 0^0 \quad 1, \ \cos 90^0 \quad 0, \ \cos 180^0 \quad 1$

Umectarea este favorizat când:

$_S$ – este mai mare;

$_{SL}$ úi $_L$ – sunt mai mici.

Raportul de mai sus poate fi influen at astfel încât valoarea lui cos s fie maxim , ad ugând orice substan   care va mic úora $_{SL}$ úi $_L$, diminuând valoarea lui úi m rind umectarea.

Pentru au fost f cute determin ri folosind ecua ia lui Young, valori trecute în tabele cu al solidului, nu fa de ap , ci fa de solu ia sa saturat . Astfel:

Tabel 15. Valori ale unghiului de contact

Substan a		Substan a	
Aspirina	74^0	Luminalul	86^0
Paracetamolul	59^0	Fenilbutazona	109^0
Lactoza	30^0	Stearatul de magneziu	121^0

Pentru a favoriza umectarea substan elor se folosesc agen i de umectare:

¾ substan e tensioactive,
¾ coloizi hidrofili,
¾ solven i miscibili cu apa.

¾ substan e tensioactive care diminu $_{SL}$ ú $_{L}$, cu H.L.B. 7-9.

Mecanismul de ac iune al agen ilor tensioactivi: lan ul hidrocarbonat (apolar) se adsoarbe pe suprafa a hidrofob ú partea polar a moleculei se orienteaz c tre faza apoas , formând un film monomolecular.

Teoretic umectarea este complet când toat interfa a S/L este acoperit de un film monomolecular, când sedimentarea este lent dar redispersarea sedimentului este foarte grea. De aceea în practic se asociaz agen i tensioactivi cu polimeri hidrofili care formeaz în jurul particulelor o barier hidratat care asigur umectarea.

Concentra ia umectantului variaz cu suprafa a specific a substan elor dispersate, 0,1% fa de cantitatea de suspensie.

Se folosesc polisorba i ú span-uri.

Pentru preparatele de uz extern se folose úe laurilsulfatul de sodiu, aerosil OT sau tinctura de saponine.

Pentru suspensii parenterale se folosesc pluronici sau lecitin .

Prezint dezavantajul c dau spum abundent la agitare.

¾ coloizi hidrofili – macromolecule naturale, deriva i de semisintez sau de sintez . Formeaz înveli úuri multimoleculare – strat de solvatare care ac ioneaz ca o adev rat barier hidratat , care asigur umectarea.

¾ Folosirea de solven i miscibili cu apa: alcool, glicerin , glicoli care reduc $_{L}$ ú $_{L/AER}$. Solventul p trunde u úor în porii particulelor deplasând aerul ú favorizând umectarea.

16.2.3. Sedimentarea

Sedimentarea este un fenomen general care apare în toate suspensiile, când densitatea solidului este mai mare decât densitatea mediului de dispersie, spre deosebire de flotare care apare numai în anumite cazuri. Viteza de sedimentare este redat de rela ia lui Stokes, care exprim viteza de c dere liber , f r frecare, a unor particule sferice cu raza r ú densitatea d_1, printr-un lichid cu densitatea d_2 sub influen a gravita iei:

$$v = \frac{2}{9} \cdot \frac{r^2 (d_1 - d_2) g}{K}$$

unde:

r - raza particulei
d_1 - densitatea fazei dispersate
d_2 - densitatea mediului de dispersie
K- vâscozitatea mediului de dispersie
g - accelera ia gravita ional

Această relaţie este valabilă pentru particule perfect sferice, cu aceeaşi mărime, într-un sistem diluat, în care nu există frecare între particule în timpul sedimentării, particulele având o cădere liberă.

Higuchi a adaptat relaţia lui Kozeny pentru suspensii concentrate, în care particulele solide depăşesc 5% din cantitatea totală de preparat, au cădere frântă şi se consideră că are loc o deplasare a fazei lichide prin stratul poros format de solid.

$$v = \frac{(d_1 - d_2)\, g}{k\, \eta\, S_v^2} \times \frac{\varepsilon^2}{1 - \varepsilon}$$

unde:

ε^2 - factor de porozitate,

$1-\varepsilon$ - volumul fazei interne,

S^2_v - suprafaţa specifică a solidului în cm^2/cm^2,

k - constanta lui Kozeny = 5 pentru suspensiile în care particulele sunt sferice şi identice ca mărime.

În cazul suspensiilor concentrate se consideră că are loc o deplasare a lichidului într-un mediu solid poros.

Sunt trei factori importanţi care influenţează viteza de sedimentare: r, d_1-d_2, şi η.

Sedimentarea nu aduce prejudicii importante calităţii preparatelor dacă nu se produce prea repede şi dacă sedimentul se redispersează uşor prin agitare.

Când se produc modificări importante în sediment (şi caking-ul), datorită tendinţei particulelor de a se reuni pentru a micşora energia sistemului, sedimentarea reprezintă un aspect negativ.

Creşterea cristalelor este întârziată sau împiedicată prin folosirea de forme cristaline stabile, particule izodiametrice şi prin mărirea vâscozităţii fazei externe, prin realizarea de suspensii floculate.

16.2.4. Fenomene electrice la suprafaţa particulelor fazei dispersate

Particulele de substanţă solidă dispersată într-un mediu lichid pot avea o sarcină electrică la suprafaţă, rezultată prin adsorbţia preferenţială a ionilor din lichidul dispersat, sau prin ionizarea grupărilor chimice de la suprafaţa particulelor.

În absenţa mişcării cinetice, sarcina electrică de la suprafaţă este neutralizată cu ioni de sarcină opusă, prezenţi în lichidul dispersant, care au o mişcare browniană şi tind să difuzeze în jurul particulelor. O parte din ionii de semn contrar, antiioni, se fixează pe particule şi formează un strat monomolecular care se mişcă odată cu particulele, ceilalţi ioni distribuindu-se în jurul acestui strat şi ionii cu acelaşi semn cu particulele sunt respinşi şi sunt redistribuiţi în stratul difuz – stratul dublu al lui Helmholtz (Stern) şi se reduc pe măsură ce se îndepărtează de particulă. La o

oarecare distan   de particule este un punct de neutralitate unde efectele sarcinii electrice nu se mai simt.

Fig.nr.45. Reprezentarea schematic a (a) stratului dublu electric, (b) poten ialului zeta

Diferen a de poten ial dintre înc rc tura electric de la suprafa a particulelor ú acest punct de neutralitate va reprezenta adev rata sarcin electric a particulelor – poten ialul Zeta sau electrocinetic al particulelor.

Ca urmare, particulele solide se vor respinge între ele, iar for a de repulsie va depinde de grosimea stratului difuz, deci de valoarea poten ialului Zeta.

Sarcinile electrice men in particulele ca unit i individuale în sistem.

Cu cât poten ialul Zeta cre úe, for a de respingere dintre particule este mai mare, sistemul este mai stabil, fiecare particul va sedimenta individual, lent, dar în timp se taseaz expulzând sub ac iunea greut ii mediul de dispersie, stabilind leg turi fizice sau chimice între particule, sedimentul cimentându-se.

Suspensii defloculate. În aceste suspensii particulele de substan e solide r mân ca entit i distincte. Sedimentul separ cu o vitez relativ redus , care depinde de m rimea ú masa fiec rei particule.

For a electrostatic de repulsie dintre particule, nu le permite s se uneasc , depunându-se individual. Cad lent ú nu includ între ele lichidul dispersant, devin compacte, cele din straturile inferioare tasate de greutatea celorlalte. Cimentarea sau caking-ul se datoreaz acestor fenomene.

La suspensiile defloculate, limita sediment/lichid supernatant nu este definit , lichidul supernatant este opalescent, pentru c particulele mai fine r mân mai mult timp în suspensie.

Coagularea se poate produce prin reducerea poten ialului Zeta al particulelor la un nivel la care predomin for a de atrac ie dintre particule, producând formarea unei mase compacte, cu aspectul cheagului de lapte, greu de redispersat.

Suspensiile defloculate sunt sisteme disperse cu stabilitate redusă, a căror omogenitate lasă de dorit, redispersarea sedimentului, întărită şi stratificat, se face greu, sub acţiunea curenţilor hidrodinamici formaţi, acest sediment se desprinde în straturi şi particulele sunt neuniforme.

Nu se condiţionează în recipiente cu muchii sau strangulări, care opresc fluxul curenţilor hidrodinamici.

Avantaj – sedimentarea se face lent, cu viteză mică, şi dacă suspensia are perioadă scurtă de folosire, riscul de cimentare a sedimentului fiind mai mic, în farmacie se recomandă aceste suspensii defloculate.

Fig.nr. 46. Diferenţele dintre o suspensie defloculată şi o suspensie floculată

Suspensii floculate. Suspensiile floculate au o stabilitate fizică mai mare, în special al redispersării sedimentului. Sunt suspensii în care particulele solide sunt legate între ele, formând aşa numitele flocoane – aglomerări lejere, agregate slabe de particule, care sedimentează cu o viteză determinată de mărimea şi porozitatea lor.

În flacon se formează legături interparticulare – forţe Van Der Waals sau London, particulele legând şi molecule de vehicul. Sedimentarea are loc rapid, sedimentul format este afânat şi ocupă un volum însemnat din volumul total al preparatului incluzând o parte din vehicul.

Lichidul supernatant este limpede, delimitarea este netă pentru că particulele mai mici (coloidale) sunt incluse în flocoane, sedimentează odată cu acestea şi sedimentul nu se cimentează.

Sedimentarea fiind rapidă riscă să se producă mai repede decât prelevarea dozelor.

Gradul de floculare se exprimă procentual prin raportul dintre volumul sedimentului şi volumul iniţial al suspensiei $F = \frac{V_u}{V_0}$, sau în cilindru $F = \frac{H_u}{H_0}$. Cu cât

raportul este mai mare cu atât gradul de floculare este mai mare. Cazul ideal este când $V_u / V_0 = 1$.

V_0 -volumul iniţial al suspensiei — H_0 - înălţime suspensie

V_u - volumul final al sedimentului — H_u - înălţime sediment

În practica farmaceutică trebuie realizată o floculare controlată, pentru că una exagerată dă preparate cu proprietăţi nedorite, asemănătoare suspensiilor defloculate.

Fig.nr.47. Raportul dintre înălţimea finală a sedimentului şi înălţimea suspensiei

Flocularea controlată se obţine combinând:

- controlul mărimii particulelor fazei dispersate
- cu folosirea electroliţilor pentru a reduce potenţialul Zeta
- şi adăugarea de polimeri pentru a facilita formarea de legături interparticulare.

Se realizează prin trei metode:

1. cu ajutorul electroliţilor;
2. cu ajutorul substanţelor tensioactive;
3. cu ajutorul polimerilor hidrofili singuri sau asociaţi cu substanţe tensioactive.

1. Flocularea cu electroliţi. Se datorează neutralizării sarcinilor superficiale ale particulelor, particulele nu se mai resping între ele, ducând la scăderea potenţialului Zeta până la limitra la care se produce flocularea. Abilitatea unui electrolit de a produce flocularea depinde de valoarea contraanionului său.

Cei mai folosiţi sunt ionii mono- şi bivalenţi: citratul, acetatul, fosfatul de sodiu.

Aceştia se folosesc în concentraţii:

- care să dea gradul de floculare dorit,
- în funcţie de concentraţia fazei solide din suspensie
- şi de natura substanţelor solide.

Trebuie avut grij s nu se dep úeasc o anumit valoare a concentra iei electrolitului când se încarc particulele cu sarcini de semn contrare úi apar for e de respingere, dând astfel un sistem floculat; apare peptizarea.

Flocularea este apreciat :

- m surând poten ialul Zeta,
- prin electroforez ,
- prin observarea volumului de sediment stabilit prin floculare în vehicul structurat.

Dac dup dispersare úi flocularea cu electroli i suspensiile se amestec cu un sistem care are polimer ce formeaz un vehicul structurat (cu curgere pseudoplastic sau tixotrop) se formeaz o suspensie stabil .

2. Flocularea cu substan e tensioactive. Se folosesc substan e ionice care pot provoca flocularea prin neutralizarea sarcinilor de pe particulele insolubile sau schimbarea sarcinii electrice. Cei neionici nu influen eaz densitatea înc rc turii electrice, dar datorit configura iei liniare se adsorb concomitent pe suprafa a mai multor particule, formând o structur floculat lejer – stabilizare steric (s nu acopere total suprafa a particulelor, r mânând locuri libere, se apropie între ele formând flocoane).

Metoda se aplic la substan ele medicamentoase cu reac ie neutr , care nu con in grupe cu sarcini electrice mari.

3. Flocularea cu polimeri hidrofili. Se folosesc macromolecule de algina i, amidon, deriva i de celuloz , tragacanta, carbopoli, siliconi naturali.

Moleculele filiforme dau o re ea asem n toare gelului úi prin adsorb ie la suprafa a lor a particulelor solide le aduc în stare floculat . Este important ca moleculele de polimeri s nu fie adsorbite de o singur particul ci de mai multe particule solide, care sunt prinse în re eaua de gel.

O parte din catena lung este adsorbit pe suprafa a particulei, o parte este proiectat în mediul de dispersie úi astfel se formeaz o punte, se ob in agregate úi apare fenomenul de floculare.

Prin asociere de umectan i cu substan e tensioactive se ob in suspensii floculate. STA înconjoar incomplet particulele cu un film monomolecular discontinuu, pe locurile libere fixându-se macromoleculele, formând pun i pe mai multe particule úi formând flocoanele.

Trebuie ca pentru o floculare controlat s existe un echilibru între for ele de atrac ie úi for ele de repulsie.

Este foarte dificil s predomine for ele de atrac ie, dar atrac ia dintre particule, sau distan a între ele, s nu dep úeasc de dou ori grosimea stratului adsorbant.

16.3. Formularea suspensiilor

Formularea suspensiilor trebuie s in seama de modul de administrare úi de necesitatea asigur rii unei stabilit i optime.

Dup dispersarea uniform a particulelor prin umectarea corespunz toare se pot realiza 3 tipuri, de suspensii:

1. Suspensie defloculat într-un vehicul structurat, utilizând coloizi hidrofili.
2. Suspensie floculat , ad ugând un agent de floculare.
3. Suspensie floculat , în vehicul structurat, dup ad ugarea agentului de floculare, un coloid hidrofil ce formeaz sistemul structurat.

S inem seama de eventualele incompatibilit i între componente. Coloizii hidrofili cu caracter anionic nu se folosesc când substan ele active sunt înc rcate negativ, particule respingându-se între ele, nu are loc flocularea.

În acest caz se poate evita prin ad ugarea la pulberea de substan e active a unui absorbant cationic, fie un aminoacid cu greutate molecular mare, fie o gelatin cationic , sub valoarea punctului izoelectric. Particulele absorb agentul de floculare, se încarc pozitiv, adsorbind în continuare coloidul protector anionic.

La formularea suspensiilor se folosesc:

¾ substan e active insolubile,

¾ vehiculul plus o serie de substan e auxiliare care pot fi:

a) agen i de umectare;
b) agen i de floculare;
c) agen i de îngroúare - stabilizatori ai suspensiei care ac ioneaz úi ca umectan i úi ca agen i de floculare.

În formularea suspensiilor, în func ie de calea de administrare úi natura componentelor, mai intr :

d) substan e sau sisteme tampon (pentru suspensiile parenterale úi oftalmice);
e) modificatori de densitate, umectan i - în special la cele de uz extern;
f) aromatizan i úi edulcoran i (la cele de uz intern);
g) coloran i úi parfumuri la cele de uz extern;
h) conservan i

Agen ii de îngroúare sunt coloizi hidrofili, respectiv macromolecule naturale de semisintez sau de sintez .

A. Din grupa polizaharidelor naturale sau de semisintez

1. Naturali: gume (guma arabic) - agen i de îngroúare pentru prepararea ex-tempore a suspensiilor de uz intern. Nu confer o vâscozitate mare sistemului, ac iunea de stabilizare este datorat rolului de coloid protector.

Folosit sub form de mucilag, sau ca atare, dezenzimat (prin metoda de subagare); sau sub form de mucilag 30%.

1) Guma arabic nu este bun pentru pulberi dense (cu densitate mare) asociindu-se cu al i agen i de îngro úare - guma tratacanta úi amidon.

Mucilagul este u úor invadat de microorganisme, ad ugându-se conservan i p strându-se în flacoane de capacitate mic , la loc r coros, ferit de lumin . Nu se folose úte pentru suspensii de uz extern, dând o senza ie lipicioas pe piele.

2). Guma tragacanta, formeaz solu ii apoase vâscoase cu propriet i tixotrope úi pseudoplastice. Are propriet i de îngro úare superioare gumei arabice, folosit în suspensii de uz extern úi intern.

Stabil la pH 4-7,5. La prepararea mucilagului pentru hidratare complet sunt necesare mai multe zile. Înc lzirea prelungit afecteaz mucilagul, producând depolimerizarea, cu sc derea vâscozit ii. Fiind invadat de microorganisme necesit conservan i. Guma tragacanta trebuie s fie foarte pur (putând avea amidon ca impuritate).

O pulbere compus alc tuit din guma tragacanta + gum arabic + zah r = oficinal în Codexul Britanic.

Guma tragacanta este incompatibil cu nitratul de bismut producând gelificarea care poate fi evitat prin ad ugare de citrat fosfat de sodiu.

3). Algina ii – s rurile acidului alginic, care este polimer al acidului maluronic.

Se folose úte sarea de sodiu sau alginatul de propilenglicol.

Alginatul de sodiu, înc lzit la temperatur mai mare de 60^0C î úi mic úoreaz vâscozitatea prin depolimerizare având vâscozitate maxim la pH 5-9, la un pH mai mic, precipit acidul alginic.

Este incompatibil cu substan ele cationactive úi metalele grele.

Alginatul de propilenglicol, ob inut prin esterificarea par ial a grup rilor carboxil. Este anionactiv, stabil la pH 3. Incompatibil cu s ruri de calciu, formând precipitate. Folosite pentru stabilizarea suspensiei cu bismut subnitric, ac ionând ca agen i de îngro úare úi coloizi protectori.

4). Amidonul intr în compozi ia pulberii compuse de gum tragacanta sau asociat cu CMC Na.

Mucilagul de amidon 2,5% are vâscozitate corespunz toare.

5). Pectina - hidrat de carbon ob inut din citrice, pulp de mere úi o alte produse vegetale. Este format din acizi pectici-poligalacturonici, esterifica i cu CH_3OH.

În ap d solu ii opalescente, vâscoase cu reac ie acid .

Formarea mucilagului este favorizat cu mici cantit i de zah r, sirop, alcool sau glicerin .

Incompatibil cu: alcali, metale grele, alcool concentrat. Ac ioneaz ca un coloid protector, m rind úi vâscozitatea.

B. Compu úi de semisintez

Compu úi de semisintez deriva i de celuloz : MC, H.E.C., C.M.C. Na, celuloz microcristalin .

a) M.C. – Metoul, Cellogel, Phyllose, polizaharid de semisintez prin metilarea celulozei.

Sunt diverse sorturi, în func ie de gradul de metilare ú lungimea lan ului polimeric - gradul de polimerizare, cu cât este mai mare se ob in solu ii mai vâscoase.

Num rul care înso e úte denumirea reprezint vâscozitatea cinematic a unei solu ii 2% din sortul respectiv, determinat la 20^0C. (astfel, M.C. 200 are y = 200 cS cu oarecare aproxima ie).

Folosite sorturi cu vâscozitate medie sau înalt sub form de mucilag 2-3% din care se folose úte 20-30% fa , de cantitatea total de suspensie.

Apa cald favorizeaz îmbibarea, se aduce ap rece ú se agit pân la dizolvare (apa rece ú agitarea favorizând dizolvarea).

Este un compus neionogen, stabil la pH 3-11 compatibil cu majoritatea substan elor medicamentoase, ú mul i compu ú ionici. La înc lzire se deshidrateaz formând un gel, iar prin r cire revine la starea de sol.

Electroli ii în concentra ie mare o deshidrateaz iar lumina , acizii concentra i, bacteriile ú fermen ii o depolimerizeaz , mic úorând vâscozitatea.

De ú nu este mediu prielnic pentru microorganisme în mucilagii se adaug conservant (nipagin-nipasol). Ca agent de suspendare ac ioneaz prin m rirea vâscozit ii externe, ca ú coloid protector având ú propriet i tensioactive, mic úorând tensiunea interfacial . Confer o curgere pseudoplastic .

b)H.E.C. – Natposol 250, în care gruparea metil este înlocuit cu hidroxietil din lan ul celulozic.

Avantaje:

¾ solubil în ap rece ú cald ,

¾ nu gelific la înc lzire.

Are acelea ú propriet i cu M.C. preparându-se prin dispersare în ap cu un agitator.

c). C.M.C. Na – Carmeloz , Edifas este sarea de sodiu a carbopximetileterului de celuloz (H de la gruparea CH_3 este înlocuit cu o grupare COOH ú COONa)

Difer în func ie de gradul de polimerizare, de care depinde vâscozitatea solu iei coloidale.

Num rul care înso e úte numele, reprezint vâscozitatea unei solu ii 1% sau 2%.

D solu ii limpezi la rece ú la cald, cu pH 5-10, are caracter anionic, fiind incompatibil cu cationii polivalen i ú acizii.

Înc lzirea la temperatur mare (din timpul steriliz rii) duce la depolimerizare.

Se folose úte pentru suspensiile de uz intern, parenteral ú uz extern. Se folosesc sorturi cu vâscozitate sc zut sau medie. Poate forma complec ú cu substan ele

medicamentoase pe care le floculeaz sau precipit sau mic úoreaz activitatea agen ilor antimicrobieni.

Este agent de suspendare pseudoplastic, care se poate asocia cu un gel tixotrop – veegum, carbopol sau celuloz microcristalin .

d) Celuloza microcristalin - Avicel (derivat de semisintez) se prezint sub form de cristale de dimensiuni coloidale, dispersându-se u úor în ap , f r a se dizolva, dând geluri tixotrope.

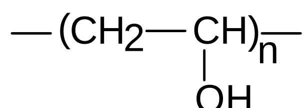
Se asociaz cu 8-15% C.M.C. Na, care ajut la dispersarea celulozei microcristaline úi ac ioneaz ca un coloid protector.

Propriet ile reologice sunt ameliorate prin asocierea cu M.C sau H.P.M.C. aceasta având úi ac iune stabilizant prin protejarea dispersiei de avicel de ac iunea floculant a unor electroli i.

C. Deriva i de sintez : A.P.V., P.V.P. úi carbopolii

a) A.P.V. - polviol, moviol, rodoviol.

Polimer înalt, termoplastic, format din macromolecule lineare cu gruparea



alternând regulat, de n ori.

Mucilagul de A.P.V. ob inut prin dispersarea în ap la cald, prin ad ugare de glicerin sau tween u úureaz umectarea úi dispersarea macromoleculei. Sunt mai multe sorturi,dup gradul de polimerizare úi hidroliz (acetatul de polivinil).

A.P.V. este compatibil cu: alccool, glicerin , glicoli, cu majoritatea substan elor medicamentoase úi conservan i.

Este precipitat de concentra ii mari de: azota i, sulfa i, fluoruri. Dau complecúi cu H_3BO_3 cu vâscozit i mari, iar în prezenta boraxului gelific . Pot fi folosi i nipaesteri.

A.P.V. ac ioneaz ca agent de îngro úare, ca substan   tensioactiv úi coloid protector.

Se folose úte pentru suspensii de uz extern, prezentând avantajul m ririi capacit ii de aderare a suspensiei pe piele datorit form rii unui film.

b). P.V.P., furiscol, collidon, polividon.

Este o macromolecul cu grad de polimerizare variat, folosit drept coloid protector úi agent de îngro úare, dar are interac ii cu unii conservan i.

c) Carbopolii - polimeri anionici de carboxivinil cu G.M. mare (polimeri ai acidului acrilic úi alilzaharozei, acidul acrilic împreun cu alilzaharoza, uni i prin leg turi încruci úate conduce la polimeri înal i).

Sunt mai multe tipuri indicate prin cifre: 934, 940, 941, 960, 961 sunt cei mai folosi i.

Par ial solubil în ap , ob inându-se o dispersie cu pH acid datorit numeroaselor grup ri -COOH. Dispersiile în ap , cu vâscozitate sc zut , numai prin neutralizare cu NaOH., T.E.A., etc. formeaz geluri vâscoase. Ca agent de dispersie se folose úe mucilagul 0,1 - 0,4%.

Vâscozitatea este pu in influen at de temperatur fiind maxim la pH neutru ú slab alcalin (pH 6-10).La pH 3 gelific .

Este sensibil la oxidare ú expunere la lumin ad ugându-se antioxidan i ú agen i de chelare.

D. Argile coloidale sau cleiuri - silica i hidra i coloidali, compu ú naturali din grupa montmorilonitelor, silica i naturali hidrata i. Cei mai utiliza i: Centronito, hectorita, veegum.

a) Bentonita - silicat de aluminiu hidratat cu formula general $Al_2O_3 \cdot 4 SiO_2 \cdot M_2O$ utilizat în concentra ie de 2-3% în preparatele de uz extern. În concentra ii mai mari se ob ine un gel tixotrop. În ap se îmbib ú se umfl , m rindu- ú volumul de aproximativ 12 ori.

Pentru ob inerea mucilagului pulberea fin alb sau alb-cenu úe se disperseaz în ap cald , eventual dup triturare cu glicerin , apoi se las câteva ore pentru hidratare complet , dup care se omogenizeaz .

Ac ioneaz prin m rirea vâscozit ii fazei externe. Poate fi impurificat cu macromolecule ú se recomand utilizarea produsului în prealabil sterilizat.

b) Hectorita, este folosit ca agent de îngro úare 1-2%, este ob inut prin sintez , produsul numit Laponite, are compozi ie chimic fix ú nu este contaminat de microorganisme; se administreaz ú intern.

Se poate asocia cu alte argile coloidale sau gume, modificând propriet ile reologice.

c) Veegum - cea mai folosit argil coloidal , fiind un silicat complex de aluminiu ú magneziu purificat, cu cantit i mici de Fe^{3+}, Ca^{2+}, care înlocuiesc o parte din Al^{3+}, Mg^{2+}. Se prezint sub form de paiete alb-crem, insolubile în ap , care se disperseaz ú se înmoaie repede, mai ales în ap cald , absorbind faza apoas în structura cristalin , extensibi1 , care permite absorb ia unui volum mare de ap .

Hidratarea este prelungit pân se atinge echilibru.

În repaus, lamelele de veegum, dispersate în ap , formeaz o re ea structurat , voluminoas - castel de joc de c r i, caracterizând acest tip de gel tixotrop. Compatibili cu solven i miscibili cu ap , alcoolul 60%, glicerin , P.E.G. fluizi, propilenglicol în anumite limite 30-50%.

Veegumul nu este iritant, nici toxic úi se folose úte în suspensii de uz intern úi extern. Exist mai multe sorturi cu m rimi diferite ale particulelor.

Imprim pH alcalin 9,6. Acest pH poate fi corectat prin adaos de acid f r a afecta vâscozitatea (caracteristicile reologice ale sistemului) fiind compatibil cu pH 3-11.

În suspensii de uz intern se asociaz cu mucilagii pseudoplastice - C.M.C. Na úi cu siropuri acide - zmeur creând un vehicul cu pH convenabil úi propriet i reologice convenabile.

Favorizeaz dispersarea: sulfamidelor, substan elor antiacide – caolin, s ruri de bismut, unele antibiotice, analgezice.

d) Aerosil - SiO_2 coloidal, Cabo.sil. Particule amorfe, fine, cu diametrul de 3 - 40 Pm, care în ap d agregate ce la rândul lor se asociaz pentru a forma o re ea tridimensional de gel.

Concentra ia de 4% este optim pentru stabilizarea suspensiilor de uz extern, sau îngro úarea suspensiilor uleioase.

Al i aditivi în formularea suspensiilor:

a) substan e sau sisteme tampon necesare pentru men inerea stabilit ii chimice a unor componente sau pentru a asigura compatibilitatea fiziologic úi tonicitatea unor preparate. Unele prin caracteristicile de electrolit afecteaz stabilitatea fizic a suspensiilor.
b) modificatori de densitate - m rind densitatea fazei externe, prin ad ugare de sirop sau solu ie de sorbitol (pentru suspensii de uz intern), glicerin , propilenglicol (în preparate de uz extern).
c) umectan i – previn uscarea suspensiilor dup aplicarea pe piele. Se utilizeaz glicerin sau propilenglicol 5% (împiedicând pierderea apei din preparat.
d) agen i de îndulcire – pentru preparatele de uz intern: sirop, solu ii de sorbitol, glicerin sau amestecul lor: au o curgere newtonian úi influen eaz negativ propriet ile reologice ale suspensiilor. Se pot folosi úi îndulcitori sintetici dar dac sunt s ruri pot afecta gradul de floculare.

Aromele (pentru uzul intern) sunt alese în func ie de gustul care trebuie mascat, destina ia úi vârsta pacientului, întrucât preferin ele variaz cu vârsta.

Pentru uz extern se folosesc parfumuri .

Coloran ii, atât pentru uz intern cât úi pentru uz extern, sunt asocia i cu parfumurile.

Datorit suprafe ei mari a fazei dispersate se poate produce absorb ia aromatizan ilor úi coloran ilor, reducându-se concentra ia lor în solu ie. Alterneaz stabilitatea fizic a suspensiei (electroli ii sau modificatorii de pH).

Conservan ii prezen i în suspensiile stabilizate cu produse naturale - gume, argile coloidale, bentonita care poate con ine spori tetanici.

Trebuie evitat inactivarea conservan ilor prin solubilizarea micelar , interac ii cu polimerii sau absorb ia pe pulberi.

16.4. Prepararea suspensiilor

Prin dou procedee:

- fie prin dispersare;
- fie prin condensare sau precipitare.

Cel mai folosit, este procedeul prin dispersarea substan elor insolubile în vehicul .

Prima faz este cea de m run ire a substan elor insolubile la gradul ce asigur o biodisponibilitate optim , o sedimentare minima úi aspect uniform úi elegant preparatului.

În mic m run irea se face la mojar unde realiz m úi suspensia. În mare m run irea se face în mori coloidale.

Prepararea în mic - pulverizarea în mojar, ad ugându-se agen i de umectare (când este cazul); acest agent de umectare poate fi un mucilag - deci úi un coloid protector sau agent de îngro úare úi o parte din vehicul.

Alte componente solubile se vor dizolva în restul de vehicul úi se vor amesteca cu suspensia concentrat .

În mare, în industrie, ini ial se prepar o dispersie concentrat cu agen i de suspendare folosind un mixer tip turbin (amestec tor). Nu trebuie s se produc o forfecare prea intens , ce poate distruge structura polimeric . Se prefer o amestecare moderat , apoi dup ob inerea mucilagului se adaug substan ele active pulverizate, cu agen i de umectare (când este nevoie).

Pentru substan ele hidrofobe, umectarea este u úurat prin amestecare sub presiune redus , producându-se dezaerarea úi ob inerea de suspensii mai omogene.

Celelalte componente, sunt ad ugate dizolvate într-o parte din vehicul (conservan i, aromatizan i, edulcoran i), apoi se completeaz la masa total , apoi omogenizarea final , ob inerea unei suspensii uniforme cu aspect corespunz tor.

Prin condensare sau precipitare - produsul este precipitat din solu ie:

- ¾ fie prin dubla descompunere,
- ¾ fie prin modificarea pH-ului dac au caracter acid sau bazic,
- ¾ fie prin modificarea solventului, recomandat când substan ele active se degradeaz la cald sau iradiere.

Se prepar solu ia, se sterilizeaz prin filtrare úi apoi substan ele vor fi precipitate printr-un procedeu.

16.5. Caracterele ú controlul suspensiilor

Conform F.R. X - suspensiile sunt preparate fluide, opace, omogene dup agitare, având culoarea, mirosul ú gustul caracteristic componentelor.

Stabilitatea suspensiilor: F.R. X admite c suspensiile pot sedimenta, dar dup o agitare de 1-2 minute s se redisperseze ú s - ú men in omogenitatea pe toat durata administr rii.

M rimea particulelor se determin , conform F.R. X, prin examinarea la microscop, a unei cantit i de l0 mg preparat, întins în strat sub ire pe lam ; 90% dintre particulele suspendate nu trebuie s dep úeasc diametrul de 5o µm ú numai 10% din particule pot atinge pân la 180 µm. Pentru suspensiile injectabile, particulele trebuie s treac prin acul de sering nr. 16.

La suspensiile oftalmice 90% din particule s nu dep úeasc 25 µm, iar l0% pot merge pân la 50 µm.

O determinare mai exact se face cu dispozitive electronice – contorul Cullter, în care suspensia este trecut printr-un orificiu gust, particulele fiind num rate prin înregistrarea num rului de întreruperi a unei raze de lumin sau schimb rile din conductibilitatea electric a sistemului.

Tot pentru determinarea dimensiunii particulelor se folose úte difrac ia cu lasser.

Pentru determinarea stabilit ii fizice a suspensiilor se determin :

- ¾ viteza de sedimentare;
- ¾ în l imea sedimentului
- ¾ ú u úurin a de redispersare.

Viteza de sedimentare este m surat cu balan a de sedimentare, ce înregistreaz m rirea greut ii sedimentului ce se depune în timp (Sartorius).

Volumul de sediment ú în l imea sedimentului se m soar ú se compar cu volumul ini ial al suspensiei ú la anumite intervale de timp, cu în l imea sedimentului depus: $\frac{V_0}{V}$ sau $\frac{H_0}{H}$, în l imea sedimentului dintr-un cilindru.

Grafic, $\frac{V_0}{V}$ în func ie de timp, pentru o serie de probe, volumul ini ial, egal cu unitatea V = l, se poate aprecia dup panta fiec rei curbe, apreciindu-se care suspensie are V = cel mai mic.

Corela ia între valoarea poten ialului Zeta al particulelor suspendate ú stabilitatea fizic a sistemului, în special gradul s u de floculare, folosind pentru poten ialul Zeta, aparatul de electroforez .

U úurin a de redispersare, prin simpla agitare a preparatului în flacon. Folosind un agitator mecanic se elimin varia iile în modul de agitare.

Teste de îmb trânire a suspensiilor, pentru determinarea gradului de stabilitate a suspensiei la temperatura obi únuit , în paralel cu teste de îmb trânire f cute la cald.

Se mai pot face centrifug ri, care m resc viteza de sedimentare, dar nu permit previziuni corecte asupra comport rii suspensiilor, distrugându-se structura suspensiilor floculate.

Centrifugarea este folosit pentru a ob ine indica ii privind stabilitatea relativ a diferitelor formul ri ale produsului luat în studiu.

Comportarea reologic a suspensiilor d indica ii ale caracteristicilor de calitate ale acestor preparate úi stabilitatea lor fizic .

O suspensie ideal trebuie s prezinte o vâscozitate aparent înalt , la valori mici ale vitezei de forfecare, permi ându-se o depunere lent a particulelor solide, sau preferabil men inerea în suspensie în timpul repausului.

Suspensia trebuie s aib o vâscozitate aparent mic , la for de forfecare mai mare, deci prin agitare, încât poate fi prelevat u úor úi corect doza.

Important fiind faptul c dup prelevarea dozei în repaus, s se refac repede vâscozitatea înalt - structura ini ial a suspensiei. Pentru aceasta agen ii de îngro úare trebuie s imprime o comportare pseudoplastic (cu mucilagii de macromolecule de semisintez , având o structur ce se formeaz prin lan uri încruci úate de molecule, la agitare se orienteaz , în direc ia de curgere.

S aib úi o comportare tixotrop .

Sistemele floculate au comportare pdeudoplastic , plastic sau tixotrop .

Cele defloculate au comportare newtonian , nu au structur de re ea, la concentra ii mari poate deveni dilatant .

Determin rile reologice, la viteze mari de forfecare se poate distruge structura sistemelor.

La viteze mici de forfecare, vâscozimetru tip Brookfield rota tional, se determin schimb rile în structura sistemului, dup diferite perioade.

Suspensiilede uz extern aplicate pe pl gi, arsuri sau pielea sugarilor trebuie s fie sterile.

Condi ionarea suspensilor în flacoane de capacitate mai mare, cu men iunea „A se agita înainte de întrebuin are ! ”

16.6. Suspensii uscate (reconstituibile)

Suspensiile uscate se numesc úi reconstituibile, pentru a caracteriza preparatul medicamentos ca form farmaceutic solid care, la administrare, se transform în form fluid , reconstituind suspensia.

Instabilitatea fizic a suspensiilor în mediu apos a determinat formularea de pulberi precondi ionate pentru prepararea ex-tempore a suspensiei destinate administr rii interne.

Prepararea suspensiei în forma final , în vederea administr rii de c tre pacient, se realizeaz prin dispersarea amestecului de pulberi format din substan a medicamentoas insolubil úi alte substan e auxiliare sau a unui granulat care con ine acela úi amestec, în ap sau într-un vehicul apos aromatizat. Suspensia astfel

reconstituit se utilizează într-o perioadă scurtă de timp (24 ore - 3 zile; max. 8 zile), fiind păstrată la temperaturi scăzute.

Substanţele medicamentoase solubile în apă, dar care prezintă o foarte slabă stabilitate chimică în stare de dispersie moleculare, ionică (soluţie) sunt formulate ca pulberi care la administrare sunt dizolvate într-un volum de apă (pulbere instant).

16.6.1. Caracteristicile suspensiilor uscate

Formularea suspensiilor reconstituibile este motivată de instabilitatea fizică a substanţelor medicamentoase solide, insolubile într-un mediu apos. Spre deosebire de suspensiile convenţionale, care au o stabilitate asigurată pe termen lung, la suspensiile uscate se urmăreşte stabilitatea în faza apoasă pe o perioadă scurtă. Aceasta face posibilă administrarea în formă fluidă unor substanţe medicamentoase, cu stabilitate limitată (în faza apoasă), cum ar fi unele peniciline pentru administrare orală.

Suspensiile reconstituibile sunt preferate în medicaţia pediatrică unde este contraindicată administrarea de comprimate şi capsule şi sunt favorizate tratamentele cu antibiotice, sulfamide, suspensii care, prin gustul dulce şi aromat, cresc acceptabilitatea din partea pacientului (copil).

Un alt motiv al formulării suspensiei uscate îl constituie problemele stabilităţii fizice, deseori întâlnite în cadrul suspensiilor convenţionale.

Aceste probleme includ posibile creşteri ale solubilităţii medicamentului datorate schimbărilor pH-ului, transformarea formei polimorfe, creşterea cristalelor, fenomene de cimentare, degradarea chimică, interacţiuni între ingrediente, modificarea vâscozităţii etc.

Formularea suspensiilor uscate prezintă avantajul reducerii greutăţii produsului final, ce poate atrage şi o reducere a costului privind transportul. Produsul uscat poate fi, ambalat şi transportat fără a lua în considerare temperaturile sezoniere, atâta timp cât stabilitatea sa fizică este mai puţin schimbătoare la temperaturile externe în comparaţie cu suspensiile convenţionale.

În suspensiile reconstituibile, proprietăţile fizico-chimice ale substanţelor active trebuie menţinute în faza de obţinere a pulberii, în timpul reconstituirii suspensiei şi pe perioada de administrare. După realizarea preparatului, pulberea trebuie să fie omogenă, fără aglomerări, pentru a nu rezulta erori în ceea ce priveşte dozajul. În faza de reconstituire a suspensiei, amestecul uscat trebuie să se disperseze rapid în apă, care va favoriza creşterea vâscozităţii cu o distribuire omogenă a particulelor, în toată masa lichidului. Suspensia obţinută prin agitare de către pacient trebuie să prezinte o curgere corespunzătoare pentru o dozare corectă pe durata administrării.

Substanţele auxiliare, cu rol aromatizant, edulcorant, colorant sunt incluse în suspensiile uscate, având o deosebită importanţă pentru copil.

16.6.2. Componentele suspensiilor uscate

Componentele folosite la prepararea suspensiilor uscate sunt în num r mai mic decât cele ale suspensiilor conven ionale. Criteriile pentru selectarea ingredientelor se bazeaz pe compatibilitatea între substan e úi posibilitatea de reconstituire rapid a suspensiei.

Fiecare formulare de suspensie uscat este unic , iar ingredientele trebuie determinate prin experiment ri. Num rul ingredientelor trebuie men inut la un nivel minim. Substan ele auxiliare trebuie s realizeze o func ie necesar pentru produsul final.

O metod obiúnuit pentru reducerea num rului de componente este de a folosi un ingredient care s îndeplineasc mai multe func ii. Zaharoza poate de ine dou sau trei func ii (diluant, edulcorant, agent de vâscozitate).

Cele mal multe substan e medicamentoase prelucrate ca suspensii uscate fac parte din categoria antibioticelor: ampicilin trihidrat, cefalexin, etilsuccinat de eritromicin , penicilina V etc. Concentra ia substan ei medicamentoase este de obicei stabilit pentru o doz pediatric .

În timp ce dicloxacilina sodic se dizolv în ap , se foloseúte în suspensii o form insolubil pentru a masca gustul úi mirosul nepl cut al formei solubile. Penicilina V potasic este de asemenea solubil în ap , dar se prepar úi suspensii uscate cu fenoximetil penicilina, insolubil în ap .

Alegerea m rimii particulelor substan elor active pentru suspensii se face urm rind cerin ele de mai jos:

- o m rime optim a particulelor pentru realizarea ac iunii biologice;
- viteza de dizolvare la suprafe ele de separa ie dintre faze (în solu ie apoas úi în alte lichide, care s imite fluidele biologice);
- omogenitatea raportului fazelor solide úi lichide;
- propriet ile de reconstituire;
- stabilitatea amestecului, posibilitatea de separare în faza solid .
- propriet ile de coeziune úi de curgere.

Substan ele auxiliare folosite frecvent în formularea suspensiilor reconstituibile sunt: agent de vâscozitate (de suspendare), de umectare, edulcorant, aromatizant, colorant, sistem tampon, conservant. În cazuri speciale, num rul de ingrediente creúte cu: agent de floculare, antiaglomerant (anti-caking), diluant solid, antispumant, dezagregant úi lubrifiant (în cazul granulelor sau comprimatelor).

Agen ii de suspendare trebuie s se disperseze cu uúurin printr-o agitare în timpul refacerii suspensiei. Mul i dintre aceútia necesit timp pentru hidratare, temperaturi ridicate. Concentra ia necesar din fiecare agent de suspendare pentru o redispersare uúoar este stabilit prin experiment ri individuale.

Metilceluloza úi silicatul de aluminiu úi de magneziu au fost folosi i în formula cephalexin-ulul úi în formula etilsuccinatulul de eritromicin , f r a fi recomanda i în

mod special. Combina ia celulozei microcristaline cu carboximetilceluloza sodic este un agent de suspendare utilizat în astfel de preparate.

Gumele naturale - arabic ú tragacanta - au fost folosite ca agen i de vâscozitate în suspensii uscate. Mucilagiile de tragacanta sunt foarte vâscoase ú au fost folosite pentru a suspenda particulele cu densitate mare.

În acelaú scop se utilizeaz algina ii ú guma de xantan (produs prin fermenta ie microbian). Guma xantan prezint o vâscozitate independent de pH.

Un dezavantaj al acestor produse naturale este varia ia culorii ú a vâscozit ii.

Agen ii de umectare se asociaz unei formul ri pentru umectarea fazei solide insolubile ú asigur reconstituirea suspensiei în ap .

Substan ele hidrofile sunt uúor umectate de c tre un vehicul apos, f r interven ia unui umectant. Umectarea substan elor hidrofobe se poate îmbun t i prin ad ugarea substan elor cu propriet i tensioactive. Natura ú cantitatea tensioactivului se aleg cu pruden , pentru a reduce efectul de spumare ú gustul nepl cut.

Tweenul 80 este un agent de umectare frecvent utilizat în concentra ii de 0,1%; fiind neionic este compatibil cu substan e anionice ú cationice. Laurilsulfatul de sodiu este folosit ca agent umectant anionic, dar este incompatibil cu substan ele cationice.

O înalt eficien   a tensidelor se realizeaz prin prelucrarea pulberii în granulat prin metoda de granulare umed . Dac substan a tensioactiv se adaug amestecului de pulberi, reconstituirea suspensiei se va face cu aglomer ri la suprafa a superioar a lichidului. Ad ugarea de polimeri (PVP, deriva i hidrosolubili ai celulozei sau amidonului) în formula granulatelor îmbun t eúte umectarea ú formarea suspensiei, cu o distribu ie uniform a particulelor insolubile.

Edulcoran ii, aromatizan ii, coloran ii sunt componente care se includ în preparatele orale pentru a creúte gradul de acceptabilitate de c tre pacien i.

Gustul dulce poate masca gustul nepl cut al unor ingrediente ce constituie amestecul uscat. Zah rul, pe 1âng faptul c este îndulcitor, serveúte ú ca pulbere diluant ú adsorbant a unor uleiuri volatile. Ad ugarea altor îndulcitori cum ar fi manitolul, sorbitolul, dextroza este recornandat din punct de vedere tehnologic. Îndulcitorii sintetici (zaharina, aspartam) sunt folosi i în formul rile cu amestec pulverulent în cantitate mare sau pentru diabetici. Alegerea unul îndulcitor într-o formulare de suspensie se face având în vedere: compatibilitatea cu substan ele farmaceutice, gustul pe care îl imprim dup reconstituire etc. Ca aromatizan i, sunt folosite atât aromele naturale, cât ú cele artificiale (viúine, ananas, c púuni etc.). Coloran ii se folosesc pentru a realiza o prezentare estetic a produsului final. Aceúti agen i sunt aleú în concordan   cu aromatizantul folosit (roz pentru gust de c púune; galben pentru banan).

Alte componente incluse în formulare pot fi: sistemele tampon, conservan ii, agen i desican i. În anumite cazuri se recomand ad ugarea de substan e care realizeaz stabilitatea suspensiei prin prezen a unor sisteme tampon. Sistemele

tampon sunt folosite pentru a men ine pH-ul optim de stabilitate necesar tuturor componentelor.

Agen ii de suspendare cu structur polimeric prezint o vâscozitate maxim la un pH optim care trebuie s fie úi pH-ul sistemului pe toat perioada de p strare a produsului dup reconstituire.

Prezen a conservan ilor în formulele de pulberi úi granulate multidoze este necesar pentru a evita dezvoltarea microorganismelor în mediul lichid. Alegerea conservan ilor în suspensiile uscate este limitat , deoarece majoritatea acestora prezint o solubilitate sc zut (acid sorbic, nipaesteni). Benzoatul de sodiu úi propionatul de sodiu sunt folosite curent în suspensia uscat .

Curgerea dificil a pulberii, ca úi formarea unor aglomer ri de particule în stare uscat , pot fi cauzate de absorb ia umidit ii. Agen ii desican i (silicagel) îndep rteaz umiditatea, separ particulele uscate úi previn unirea în aglomerate.

Dificult ile întâmpinate la ob inerea suspensiilor din amestec de pulberi sunt determinate úi de curgerea modificat , de înc rcarea electrostatic . Alegerea substan elor auxiliare corespunz toare înl tur posibilele fenomene din amestecul pulverulent pentru a se transforma în suspensie de calitate úi pentru a preveni sedimentarea sau cimentarea.

Agen ii de vâscozitate separ particulele úi scad posibilitatea de contopire dintre particule, prin bariera mecanic format de macromolecule úi stratul de solvatare.

16.6.3. Prepararea suspensiilor uscate

Realizarea suspensiilor reconstituibile recurge la metode de ob inere a unor forme farmaceutice ca: pulberi, granulate, asocieri pulbere cu granulat, comprimate.

Pulberi suspendabile. Procedeul cel mai des utilizat în ob inerea unor astfel de suspensii este prin intermediul pulberii formate din toate ingredientele ce constituie formula amestecului uscat.

În prima faz de amestecare se vor asocia substan ele în cantitate mic cu o parte din ingredientul predominant al pulberii finale (dispersarea umectantului, adsorb ia unor cantit i de uleiuri volatile pe suprafa a unei pulberi diluante etc.). În a doua etap se continu amestecarea ingredientelor r mase. Avantajele pulberii ca form de ob inere a suspensiei sunt:

9 stabilitate chimic mare;
9 umiditate foarte sc zut ,
9 echipament úi energie minime.

Principalul dezavantaj al pulberilor este omogenitatea sc zut la refacerea suspensiei.

Granulate pentru suspensii. Procedeul de a realiza suspensii prin dispersarea granulatelor într-un solvent este practicat în cazul când din amestecul de pulberi nu poate rezulta o suspensie fin dispersat , omogen úi stabil .

Metoda granulării cuprinde etapa de obţinere a amestecului de pulberi din substanţa activă insolubilă şi substanţele auxiliare (umectanţi, diluanţi, edulcoranţi etc.).

În faza a doua, granulatele se obţin prin granulare umedă, folosind ca lichid de granulare apa sau o soluţie medicamentoasă. Substanţa medicamentoasă poate fi adusă în amestecul de pulberi ca soluţie de aglutinare sau poate fi transformată în suspensie în fluidul de granulare.

Granulatele formate cu ajutorul granulatoarelor sunt uscate în etuve, camere de uscare, la temperatura de 50 –60^{0}C.

Granulatele astfel uscate sunt apoi selecţionate într-un sistem de site vibratoare sau într-un granulator oscilant pentru a se îndepărta pulberea şi granulele necorespunzătoare.

Granulatele se prezintă sub formă de fragmente sferice, cilindrice, vermiculare, uniforme, care, dispersate în volumul de solvent, formează suspensia.

Avantajele granulatului faţă de o pulbere sunt:

- caracteristici de curgere îmbunătăţite;
- capacitate de separare limitată (particulele mari faţă de cele mici);
- redispersare omogenă în solvent.

Dezavantajele constau în echipamentul complex, consumul de energie şi efectele lichidului de granulare şi ale temperaturii asupra stabilităţii preparatului.

Asocierea granulate cu pulberi. În cazul unor substanţe termolabile se recurge la o granulare a componentelor rezistente la temperatura de 50 – 60^{0}C şi apoi amestecarea cu ingredientele cu stabilitate mai mică. Granulatele se pot obţine prin metoda clasică, în granulatoare sau prin pulverizare în pat fluidizat.

Dezavantajul metodei constă în lipsa uniformităţii dintre substanţele sub forma de pulbere şi granulate, ceea ce necesită un control riguros al prezenţei diferitelor fracţiuni ce constituie amestecul.

Comprimate pentru suspensii. Prin tehnologia specifică obţinerii comprimatelor se realizează comprimate care conţin substanţe insolubile şi agenţi necesari unei suspensii. La administrare, comprimatul se transformă în suspensie prin agitare cu apă.

Condiţionarea suspensiilor reconstituibile. Pulberile, granulatele şi comprimatele sunt condiţionate în plicuri termosudabile, flacoane de sticlă sau material plastic.

Prin dispersare (agitare) în vehiculul prevăzut se obţine suspensia care poate constitui o doză ce se administrează imediat, sau mai multe doze cu limită de utilizare (24 ore - 8 zile). Solventul se poate asocia flaconului cu produsul condiţionat în pulbere sau granulat sau se indică utilizarea unui volum precis de apă cu o măsură ataşată medicamentului.

16.6.4. Controlul stabilit ii suspensiilor uscate

În cazul suspensiilor reconstituibile intereseaz stabilitatea chimic a componentelor (substan a medicamentoas , conservan i) pe o durat scurt de timp, atât în faza uscat cât ú în suspensia final . Se urm re úe influen a temperaturii asupra m rimi particulelor, degrad rii substan elor, cre úerea solubilit ii substan ei active etc. Fluctua iile de temperatur ú umiditate (în timpul p str rii produsului uscat) pot influen a curgerea amestecului solid (pulbere sau granulat) sau formarea de agregate greu dispersabile.

Capacitatea de curgere a preparatului se apreciaz prin unghiul de repaus. Determinarea const în turnarea pulberii pe o suprafa orizontal , formând conuri cu unghiuri de pân la 38^0 - la o curgere foarte bun ; 38-42^0 - curgere bun ; peste 42^0 - curgere redus .

O pulbere cu o curgere bun va avea tendin a de aplatizare în loc s formeze conuri pe vertical .

Suspensiile reconstituite în flacoanele originale trebuie s p streze un con inut de substan activ de cel pu in 90% dup 14 zile de depozitare la frigider.

Stabilitatea fizic a suspensiei reconstituite în stare lichid ridic mai pu ine probleme, deoarece se presupune c este suficient un timp de 14 zile pentru verific rile respective.

Raportul de sedimentare se determin în condi ii de temperatur diferit : 2 – 3^0C ú 37 – 45^0C.

Determin rile la diferite temperaturi pot releva schimb rile de vâscozitate sau de solubilitate ale substan ei active suspendate.

Influen a luminii este studiat asupra formei solide cât ú asupra suspensiei finale. Procesul de reconstituire a suspensiei este diferit de la pulbere la granulate ú comprimate.

Pulberea trece prin faza de umectare, imersie (scufundare) ú apoi dispersare a particulelor în volumul lichidului. La granulate ú comprimate, aceste faze se desf úoar concomitent.

Dispersarea particulelor ini iale este favorizat de umectan i ú polimerii hidrofili prezen i în formulare.

Capitolul XVII

AEROSOLI

17.1. Generalit i

Aerosolii sunt preparate farmaceutice sub form de particule fine, dispersate în aer sau alt gaz cu ajutorul unor dispozitive speciale, destinate aplic rii la nivelul c ilor respiratorii, pe piele sau pe mucoase. Termenul de aerosol se refer la sistemul fizic eterogen de dispersie a particulelor lichide sau solide într-un mediu gazos.

Prin aerosol medicamentos se în elege un preparat farmaceutic al c rui con inut sub presiune într-un recipient rezistent este expulzat cu putere de un agent propulsor printr-o valv ce provoac o dispersare omogen a solu iei sau a suspensiei substan ei active în faz gazoas (aerul sau propulsorul volatilizat).

Cea a sau norii pot fi considera i aerosoli, fiind forma i din particule lichide dispersate în aer. În aer sunt dispersate ú particule solide, formând praful, fumul, ú "Smogul".

Fumiga iile medicamentoase ú inhala iile cu vapori de ape minerale sunt cunoscute ú men ionate din timpul lui Hipocrat ú Galenus.

Preparatele pentru inhala ii se prezint sub form lichid sau solid ú sunt destinate aplic rii pe calea respiratorie, în vederea unei ac iuni locale sau sistemice. Atât preparatele lichide (solu ii, suspensii, emulsii) cât ú cele solide (pudre) sunt transformate în aerosoli în vederea administr rii lor.

Se utilizeaz termenul de nebulizare sau spray deoarece con inutul lichid dintr-un sistem de condi ionare este pulverizat cu ajutorul agentului propulsor sau al aerului comprimat printr-un nebulizator (pulverizator) sau spray (termen englezesc: a stropi, a pulveriza).

Diferen a între aerosol, spray ú nebulizator nu este riguroas privind forma farmaceutic de aerosolizat, no iunile fiind utilizate în general sinonime.

Defini ia actual a aerosolilor se refer la acele produse care depind de puterea unui gaz (lichefiat sau comprimat) pentru a propulsa ú de substan ele active la nivelul locului de aplicare. Unele confuzii sunt legate de sistemele de dispersare care pulverizeaz substan a medicamentoas condi ionat în recipiente ce nu sunt sub presiunea unui gaz.

Farrnacopeele includ aceste preparate farmaceutice, cu unele diferen e, în monografia de generalit i. Astfel, Farmacopeea Italian edi ia a IX -a la “Aerosoli”

prevede preparatele condi ionate în recipiente speciale închise ermetic, sub presiunea unui gaz, ce con in unul sau mai multe principii active care pot fi eliberate sub form de dispersie de particule solide sau lichide în gaz sau jet lichid, semisolid (spume), prin func ionarea unui
dispozitiv corespunz tor de pulverizare (valv).

Farmacopeea Francez edi ia a X-a înscrie la monografia “Preparate farmaceutice presurizate” preparatele eliberate în recipiente speciale sub presiunea unui gaz. Ele con in unul sau mai multe principii active ce sunt eliberate din recipient cu ajutorul unei valve sub form de aerosol (dispersie de particule solide sau lichide într-un gaz - m rimea particulelor fiind adaptat modului de utilizare) sau a unui jet lichid sau semisolid (spum). Presiunea necesar pentru a asigura evacuarea con inutului medicamentos este produs de propulsori corespunz tori.

USP XXIII prevede monografie de „Inhala ii” ca fiind substan e sau solu ia, suspensia uneia sau mai multor componente active, administrate pe cale nazal sau oral , pentru a ob ine un efect local sau sistemic. Inhala ia se poate face prin nebulizare cu gaz inert sau inspirat direct din nebulizator. Nebulizatorul poate fi ataúat de o masc adapt pentru nas sau gur sau la un dispozitiv care ac ioneaz intermitent, în func ie de inspira ie ú expira ie. Alte preparate sunt cunoscute ca inhala ii m surate în doze (MDI – metered dose inhalers) care, prin propulsor, conduc solu ia sau suspensia medicamentoas dispersat în gazul lichefiat în doze prestabilite pe mucoasa tractului respirator. MDI con in aproximativ 100 doze; fiecare doz distribuie de la 25 la 100 L, prin ac ionarea capului de ap sare.

O clas special de inhala ii o constituie substan ele care în caracteristicile lor prezint o presiune mare de vapori ú pot fi antrenate de curentul de aer pe tractul respirator.

Farmacopeea European edi ia a III-a prevede „Preparatele pentru inhala ii” ca preparate lichide sau solide destinate a fi administrate pe c ile respiratorii sub form de vapori sau aerosoli, în vederea unei ac iuni locale sau sistemice. Ele con in unul sau mai multe principii active, dizolvate sau dispersate într-un vehicul corespunz tor.

Preparatele pentru inhala ii pot con ine (dependent de tip) gaz propulsor, cosolven i, diluan i, conservan i, solubilizan i, stabilizan i etc. Aceste substan e auxiliare nu trebuie s exercite efecte toxice asupra cililor ú mucoasei tractului respirator.

Dezvoltarea aerosolilor ca form farmaceutic de administrare a unor substan e medicamentoase s-a datorat folosirii antibioticelor în diverse afec iuni pulmonare cât ú a altor substan e în astmul bronúic. Dispozitivele de condi ionare s-au perfec ionat în decursul anilor, în m sura succeselor ob inute în tratamentele cu aerosoli. În domeniul cosmetic, aerosolii s-au impus ca o modalitate de utilizare în scop igienic ú estetic.

Progresele privind dispozitivele ú gazele propulsoare sunt eviden iate ú datorit utiliz rii unor insecticide sub forma de aerosoli.

Avantajele aerosolilor sunt următoarele:

- asigură o administrare comodă la nivelul arborelui respirator, acceptată de pacienţi;
- substanţele active evită bariera hepatică şi acţiunea sucurilor digestive;
- absorbţia medicamentelor pe cale transpulmonară este comparabilă cu cea obţinută pe cale parenterală. Substanţele medicamentoase ca aerosoli administrate la acest nivel vor fi utilizate în doze reduse faţă de alte căi de administrare;
- dispozitivele corespunzătoare pot asigura şi o dozare exactă a medicamentului;
- în funcţie de mărimea particulelor substanţei active, se poate dirija nivelul de penetraţie în arborele respirator (fose nazale, faringe, laringe, trahee, bronhii, bronhiole, canale alveolare şi alveole pulmonare);
- constituie o formă de administrare directă a substanţelor medicamentoase pe piele şi mucoase;
- medicamentul nu se poate contamina în sistemul de dispozitive în care este condiţionat.

Dezavantajul aerosolilor este determinat de dispozitivele în care se face condiţionarea primară, ce cuprind şi sistemul de pulverizare a medicamentului. Acest dispozitiv va ridica preţul medicamentului

Anumite tipuri de aparate necesită personal calificat pentru funcţionarea şi întreţinerea acestor dispozitive.

Clasificarea aerosolilor se poate face în funcţie de diverse criterii: mărimea particulelor, numărul fazelor în sistemul eterogen, modul de administrare, metoda de preparare.

A) În funcţie de diametrul particulelor fazei dispersate aerosolii sunt:

- Aerosoli adevăraţi, cu diametrul particulelor de 0,05-5 μm; sunt destinaţi administrării transpulmonare;
- Pseudoaerosolii cu diametrul particulelor disperse cu valori peste 5 μm, destinaţi pielii şi mucoaselor; acest tip de aerosoli va utiliza ca mediu de dispersie nu numai aer ci şi hidrocarburi fluorurate, azot etc.

B) dependent de numărul fazelor componente, aerosolii sunt:

- Aerosoli bifazici, în care o fază internă este dispersată în cea externă (solid/gaz sau lichid/gaz).

Aerosolii bifazici sunt constituiţi dintr-o soluţie a componentelor active în propulsorul lichid sau vaporii acestuia. Solventul este alcătuit din gazul propulsor sau dintr-un amestec format din gazul propulsor şi unii cosolvenţi: alcool, propilenglicol, PEG.

- Aerosolii trifazici la care se adaugă o fază nemiscibilă cu cele două componente, având un conţinut cu cele trei stări de agregare (gaz/lichid/solid sau două lichide nemiscibile şi gaz).

Sistemele trifazice sunt alcătuite dintr-o suspensie sau emulsie a componentelor active asociată cu gazul propulsor, realizându-se în primul

caz, cele trei faze din solid, lichid, gaz, iar în cazul emulsiilor cele trei faze sunt formate din lichidele nemiscibile şi gaz.

C) după modul de aplicare, aerosolii pot fi consideraţi:

- Aerosoli de uz intern – cei inhalaţi şi care îşi exercită acţiunea la nivelul căilor respiratorii;
- Aerosoli de uz extern – sunt cei aplicaţi pe piele şi mucoase (nazală, bucală, vaginală, auriculară).

Preparatele pentru inhalaţii pot fi grupate în forme lichide şi forme solide.

Preparatele lichide pentru inhalaţii se clasifică în trei grupe, în funcţie de modalitatea la care se recurge pentru ca substanţa activă să ajungă în diferite regiuni ale tractului respirator.

1. preparatele lichide (soluţii, suspensii) şi solide (comprimate) care, prin intermediul apei firbinţi şi a vaporilor sunt antrenate şi inhalate. În acest mod sunt inhalate substanţe antiseptice, uleiuri volatile, tincturi, utilizând un dispozitiv de inhalare cu care vaporii de apă sunt dirijaţi spre fosete nazale, sau se degajă în atmosferă cu ajutorul vaporilor de apă. Dispersia fină de particule în aer obţinută prin arderea unor pulberi vegetale sau a ţigărilor medicinale constituie o altă posibilitate de inhalare prin transformare în aerosoli.
2. Preparatele lichide inhalate cu ajutorul nebulizatorului prin transformarea soluţiei, suspensiei în aerosoli. Sistemul de valve acţionează, eliberând continuu sau în doze prestabilite conţinutul medicamentos. Dispozitivele utilizate se mai numesc şi generatori de aerosoli.
3. Preparatele lichide dispersate cu ajutorul inhalatorului presurizat sunt soluţii, emulsii sau suspensii condiţionate în recipiente ce sunt etanşeizate de o valvă specială, menţinute sub presiune cu un gaz comprimat sau gaz propulsor lichefiat (poate fi şi solvent).

Formele solide ce se aerosolizează se prezintă ca pulberi pentru inhalaţii

D) După metoda de preparare, aerosolii se obţin prin:

- metoda condensării se practică în obţinerea fumigaţiilor prin arderea unor droguri vegetale şi inhalarea fumului degajat. Substanţele volatile antrenate cu vapori de apă se inhalează şi se vor condensa pe suprafaţa mucoasei nazale.

- metoda dispersării constă în dispersarea fazei lichide sau solide cu un curent de aer sau alt gaz care forţează faza internă să treacă prin niste duze şi să ajungă fin pulverizată în exterior. În aceste cazuri sunt necesare dispozitive speciale de condiţionare.

17.2. Stabilitatea aerosolilor

Ca şi alte forme farmaceutice eterogene, aerosolii care sunt dispersii de particule lichide sau solide într-un mediu gazos, vor prezenta o stabilitate fizică redusă. Viteza de sedimentare a particulelor fazei interne din aerosoli se apreciază după formula lui Stokes-Cunningham:

$$V = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta}\left(1 + 0,9\frac{\lambda}{r}\right)$$

Stabilitatea aerosolilor depinde de raza particulelor respective, de gradul de dispersie al existente în dispozitivul de condiţionare sau care se obţine în procesul de aerosolizare. O stabilitate relativă se obţine în cazul aerosolilor cu un grad de dispersie corespunzător unei valori de 10^6-10^5 cm^{-1}. diametrul particulelor cuprins între 0,1-1 µm favorizează stabilizarea sistemului ca urmare a echivalenţei între viteza de sedimentare a particulelor cu amplitudinea mişcării browniene.

Mediul de dispersie gazos şi în special aerul prezintă proprietăţi (densitate, vâscozitate) care influenţează fenomenul de instabilitate cinetică şi agregativă. Diferenţa de densitate între cele două faze, a particulelor dispersate (d_1) şi mediul gazos dispersant (d_2) prezintă valori mari care favorizează sedimentarea. Consecinţa diferenţei mari între densităţile celor două faze este difuzia intensă a luminii, opalescenţa aerosolilor.

Un aerosol ideal (monodispers) ar trebui să prezinte particule solide sau picăturile de aceeaşi mărime. În realitate aerosolii sunt sisteme polidisperse (mărime şi forme diferite), în care particulele pot suferi modificări determinate de anumite procese dinamice. După expulzarea unui jet de aerosoli au loc procese de transfer de masă şi de căldură între faza dispersă şi mediul înconjurător. Presiunea de vapori a componentelor se va modifica drept urmare a tendinţei de a egala presiunea de vapori a mediului.

În experimentările efectuate pentru a stabili relaţia între mărimea particulelor şi depunerea lor pe tractul respirator, se consideră că majoritatea particulelor din aerosoli sunt aproape sferice, cu diametre care depăşesc 0,5 µm. Deplasarea fazei disperse într-o fază gazoasă depinde de mărimea, forma şi densitatea particulelor din aerosol. Variabila care cuprinde aceste trei caracteristici utilizată în studiul depunerii aerosolilor pe tractul respirator este numită diametrul aerodinamic D_A.

Diametrul aerodinamic se defineşte ca fiind diametrul unei sfere de densitate egală cu unitatea (1kg/m^3) care prezintă aceeaşi viteză de sedimentare cu particula în studiu.

În principiu se poate determina D_A al oricărei particule prin măsurarea vitezei sale de cădere liberă în aer, care se compară cu viteze unei sfere cu densitatea şi diametrul cunoscut. În cazul particulelor ce depăşesc diametrul de 0,5 µm D_A se

ob ine cu ajutorul diametrului m surat microscopic D, al densit ii fazei disperse ! ú densit ii sferei martor $!_0$- 1 kg/m^3.

$$D_A \quad D\sqrt{\frac{U}{U_0}}$$

Diametrul aerodinamic al particulei din aerosol este un parametru important ce caracterizeaz m rimea ú distribu ia particulelor în masa de aerosol, cât ú biodisponibilitatea substan ei active din aceast form farmaceutic .

Distribu ia particulelor poate fi determinat microscopic sau prin m sur tori cu contorul Coulter în faza de preformulare, în interiorul aerosolului ú apoi prin expulzarea dozei sau în timpul conserv rii.

Complexitatea fenomenului a dovedit c anumite substan e administrate ca inhala ie î ú m resc diametrul aeordinamic de 2-3 ori datorit cre úterii particulelor prin condensare.

Vâscozitatea mediului de dispersie gazos este mult mai mic decât a apei. În cazul aerului vâscozitatea este de 1,8 x 10^{-4} poise. Vâscozitatea redus a mediului de dispersie gazos va permite ca particulele lichide sau solide s se afle într-o mi úcare brownian intern care s favorizeze ciocnirile între particule, cu o agregare rapid între particule de dimensiuni mai mari. Astfel de particule vor fi influen ate puternic de for a gravita ional , factor important în accelerarea vitezei de sedimentare a particulelor oric rui sistem dispers eterogen.

O consecin a vâscozit ii reduse a mediului de dispersie este fenomenul de difuziune, mult mai pronun at la aerosoli.

Stabilitatea aerosolilor este condi ionat de - parcursul mediu liber al moleculelor mediului gazos (10^{-5}cm). În func ie de acest factor se eviden iaz o diferen între modul de trecere al particulelor prin mediul apos (1 cm în 10 minute) i în aer (1cm într-o secund). Viteza de sedimentare a particulelor aerosolilor va fi mult mai mare în mediu gazos.

Înc rc tura electric a particulelor poate s existe la aerosoli datorit efectului termic în momentul ob inerii lor sau asocierii cu ionii atmosferici. Recipientele de sticl favorizeaz prin frecarea particulelor de pere i o ionizare negativ , care asigur o stabilitate bun aerosolului.

În general înc rcarea electric redus sau lipsa acesteia de pe suprafa a particulelor disperse determin o stabilitate sc zut a aerosolilor.

17.3. Formularea aerosolilor

În dezvoltarea ú optimizarea formelor farmaceutice se poate observa o evolu ie a formelor de administrare lichide, chiar solide (pulberi) c tre pulveriza iile realizate prin aerosoli. U úurin a administr rii, dozajul corect ú conservarea în timpul utiliz rii, difuzia ú absorb ia superioar sunt argumente care au contribuit la utilizarea

acestei forme farmaceutice pentru administrarea substan elor medicamentoase la nivelul c ilor aeriene, pe pielea intact , pl gi, r ni úi mucoase.

Formularea preparatelor ca aerosoli va avea în vedere condi iile fiziopatologice ale locului de administrare (cavitatea nazal , laringe, faringe, trahee, bronhii, bronhiole, alveole pulmonare), structuri prin care are loc schimbul de gaze sau suprafa a pielii intacte sau lezate úi mucoase (bucal , vaginal).

C ile aeriene superioare sunt ap rate de mijloace naturale:

9 imunologice – prin celule limfoplasmocitare care elaboreaz imunoglobuline;
9 mecanice – datorate mi úc rilor ciliare úi secre iei de mucus.

În formularea medicamentelor administrate pe mucoasa nazal trebuie realizat un pH de 6,4-8 pentru a nu influen a mi úc rile ciliare úi tonicitatea mucusului. Anumite substan e medicamentoase sau conservante inhib mi úc rile ciliare în mod reversibil, ceea ce înseamn c mi úc rile reîncep dup eliminarea agentului nociv, dar uneori fenomenul este ireversibil. Substan ele vasoconstrictoare incluse în compozi ia preparatelor nazale produc la folosire îndelungat atrofierea glandelor mucoase, imobilizarea úi distrugerea cililor. În unele cazuri, efectului dorit de vasoconstric ie îi succede vasodilata ie secundar , permanent , greu de înl turat.

Penetrarea aerosolilor în c ile pulmonare depinde de m rimea particulelor úi de diferite for e care antreneaz aceste particule: viteza aerului, mi úc rile browniene, etc. gradul de penetrare este condi ionat de m rimea particulelor. Viteza de depunere cre úte propor ional cu p tratul D_A(legea lui Stokes). Viteza de sedimentare a particulelor cu $D_A < 0,5$ Pm este prea mic pentru a permite depunerea pe c ile aeriene inferioare. Mi úcarea brawnian a particulelor permite difuziunea dinspre concentra ia mai mare spre una sc zut .

Astfel, la nivelul foselor nazale, faringe úi laringe sunt re inute particulele cu diametrul mai mare de 30 Pm, pe trahee cele cu dimensiunea de 20-30 Pm, bronhii úi bronhiole terminale – particulele cu diametrul de 3-10 Pm úi în canalele alveolare úi alveolele pulmonare ajung particulele cu diametrul mai mic de 3 Pm.

La nivelul pl mânului aerosolii adev ra i permit o ac iune local cu doze de medicament mult mai sc zute decât sunt necesare pentru alte c i de administrare. Absorb ia substan elor este crescut datorit suprafe ei mari a pl mânului ($100m^2$) úi a grosimii foarte sc zute a pere ilor alveolelor pulmonare (0,007 mm). Viteza aerului descre úte de la trahee la alveolele pulmonare unde este practic nul . Reten ia particulelor în pl mâni este ritmul respira iei, ceea ce recomand o respira ie lent úi profund .

Un avantaj al aerosolilor de inhala ie fa de alte forme farmaceutice cu substan e active care manifest efecte secundare serioase este absorb ia în doze mici în circula ia sistemic din tractul respirator, iar reac iile secundare sunt foarte mult diminuate (amfotericina B în infec ii respiratorii cu fungi).

Totu úi eventualele avantaje ale aerosolilor de inhala ie trebuie puse în balan cu reac iile adverse posibile la nivelul c ilor respiratorii pentru pacien i al c ror progres patologic este un factor de stress.

Anumite vehicule sau substan e active prezente în aerosoli pot provoca bronhospasm, ceea ce necesit co-administrarea de bronhodilatatoare. O astfel de asociere între un agent terapeutic ú un altul, pentru a anihila toxicitatea, trebuie s fie justificat numai în situa ii când alte forme farmaceutice sunt mai pu in eficiente sau periculoase.

În cazul tratamentului cu aerosoli ce con in corticosteroizi exist riscul coloniz ri fungice a c ilor respiratorii, motiv pentru care în formula unor astfel de preparate se includ agen i antifungici.

În cursul tratamentului aerosoliza i al infec iilor respiratorii cu bacterii gram-negative pot ap rea tulpini rezistente. O evaluare clinic corect poate stabili dac terapia inhalatorie a infec iei trebuie f cut ca aditiv sau înlocuitor pentru alt form sistemic cu antibiotice.

În folosirea dispozitivelor de aerosolizat s-a constatat chiar ú la pacien ii bine instrui i c exist diferen e inter-individuale considerabile în ceea ce prive úe depunerea aerosolilor pe diferite regiuni ale tractului respirator.

În cadrul terapiei aerosolizate de inhala ie se iau în considerare substan ele active cu marj terapeutic larg , pentru a favoriza ú pacien ii care nu respect instruc iunile de folosire sau de p strare. În ultimul timp s-au introdus dispozitive moderne, a c ror func ionare depinde pu in de îndemânarea pacientului, fiind activate respirator.

Aplica i pe piele sau pe mucoase, aerosolii sunt prefera i pentru penetrare în cutele mucoaselor ú în pl gi. Formul rile pentru r ni cuprind substan e antiseptice, antibiotice, anestezice locale, antiinflamatoare ú un material plastic dizolvat într-un solvent volatil. Dup pulverizare, pe piele r mâne o pelicul de material plastic conceput s permit respira ia esutului. Aerosolii, prin dispozitivele speciale de pulverizare , pot fi utiliza i în administrarea medicamentelor pe mucoasa rectal ú vaginal .

Un alt aspect în formularea aerosolilor este legat de forma farmaceutic : solid (pulbere, capsule), lichid (solu ie suspensie, emulsie), ú de dispozitivul care produce aerosoli. Problemele de formulare respct acelea ú exigen e impuse pulberilor, capsulelor, suspensiilor, emulsiilor la care se adaug interven ia componentei propulsoare ú dispozitivul de aerosolizat.

Din punct de vedere farmaceutic exist trei caracteristici importante ale unui generator de aerosol:

1. eliberarea total a substan ei active (masa de substan activ în unitatea de timp de ap sare sau masa de substan pe o doz unitar pulverizat în cazul aerosolilor cu doz prestabilit);
2. distribu ia de substan activ pe diferite frac iuni aerodinamice de m rime;
3. reproductibilitatea opera iilor.

Prevederile de dozaj pot fi satisf cute printr-o gradare exact a generatorului de aerosoli ú a num rului de inhal ri. Depunerea aerosolului la nivelul tractului

respirator depinde de distribu ia m rimii particulelor sau a pic turilor, factor care trebuie avut în vedere în mod special.

Substan e medicamentoase. Principalele substan e medicamentoase administrate în aerosolii de inhala ie pentru a ob ine ac iune local sau sistemic sunt urm toarele: vasoconstrictoare (epinefrina), vasodilatatoare (esteri ai colinei), cardiotonice (glicozide), hormoni (estrogeni).

Substan ele medicamentoase administrate prin inhala ie destinate unui tratament local permit realizarea de concentra ii locale superioare celor ob inute pe calea oral . Substan ele cu ac iune bronhodilatatoare vor prezenta eficacitate sub form de aerosol în raport de 1:200 fa de calea oral .

În afec iuni bronhopulmonare, substan ele medicamentoase administrate ca aerosoli cuprind grupe terapeutice diferite ca:

- ¾ Antiinfec ioase: antibiotice betalactamice, aminoglicozide, tetracicline, macrolide, sulfamide, vaccinuri;
- ¾ Antiinflamatoare: pirazolone, corticosteroizi;
- ¾ Bronhodilatatoare: simpatomimetice, anticolinergice, teofiline;
- ¾ Fluidifiante: enzime, N-acetilcistein , bromhexin;
- ¾ Antihistaminice;
- ¾ Ape termale;
- ¾ Tuberculostatice

Aerosolii de uz extern aplica i pe piele sau pe alte mucoase decât cea respiratorie pot include diferite substan e cu rol antiseptic, bactericid, cicatrizant, antiinflamator (nesteroidian), sicativ etc.

Substan a sau substan ele medicamentoase se pot asocia cu diferite substan e auxiliare (antioxidan i, tensioactivi etc) dizolvate sau dispersate într-un solvent sau în gazul lichefiat.

Substan ele medicamentoase sunt prelucrate ca solu ii sau suspensii în ap , ser fiziologic, glicerol, propilenglicol, alcool sau amestecuri de solven i, uleiuri vegetale, izioprópil-miristat. Uleiul de parafin nu este indicat pentru c prin inhala ie poate s provoace pneumonie lipidic . Prepararea suspensiilor necesit controlul m rimii particulelor, agen i de stabilizare, umectan i.

Substan ele active se prelucreaz úi sub form de emulsie U/A sau sub form de pulbere divizat în capsule. Forma farmaceutic ce include substan a activ se nume úte concentrat úi trebuie s corespund condi iilor de calitate specifice solu iilor, suspensiilor, emulsiilor úi pulberilor.

Propulsori. Gazul propulsor (agentul de propulsare) reprezint cea de a doua component , fiind o faz gazoas , elastic , produs de un gaz comprimat sau lichefiat. For a care expulzeaz con inutul în exterior este presiunea P a gazului propulsor, valoare care este redat de ecua ia de stare a unui gaz ideal:

$$P = \frac{nRT}{V}$$

unde:

n = numărul de moli ai gazului propulsor;
R = constanta universală a gazelor;
T = temperatura absolută;
V = volumul de gaz propulsor.

În cazul asocierii mai multor gaze propulsoare, presiunea totală se obţine din suma presiunilor parţiale de vapori a fiecărui gaz în parte.

Creşterea temperaturii determină creşterea presiunii gazului din interiorul flaconului sau a presiunii gazelor lichefiate prin volatilizarea acestora. Gazul asigură, prin presiunea sa superioară presiunii atmosferice, ascensiunea fazei lichide în tubul abductor şi expulzarea din recipient în valvă şi apoi în exterior. Propulsorul antrenează mecanic conţinutul recipientului în mod simplu, cu turbulenţă sau cu turbulenţă însoţită de dispersarea ulterioară a particulelor fazei interne datorită expansiunii gazului lichefiat. Alegerea gazului propulsor depinde de natura şi caracteristicile substanţei medicamentoase, cu care trebuie să fie compatibil şi să aibă o bună capacitate de dizolvare.

Propulsorul trebuie să fie inert chimic şi fiziologic, cu toxicitate redusă şi să nu producă iritaţii sau alergii. Trebuie să fie inodor, incolor, neinflamabil, neexploziv, necoroziv faţă de materialul recipientului şi a valvei şi să prezinte o presiune de vapori cuprinsă între 15-100psig la o temperatură de 20^0C (1 psig = 0,0702kgf/cm^2) şi un punct de fierbere sub temperatura camerei.

Rolul gazului propulsor de piston la suprafaţa conţinutului din recipient, de factor dinamic al ansamblului presurizat, a generat denumirea de preparate farmaceutice presurizate pentru toţi aerosolii obţinuţi prin pulverizaţie cu gaz sub presiune.

Ca propulsori se întrebuinţează aerul comprimat, azotl, bioxidul de carbon, protoxidul de azot, heliul, argonul, propanul, butanul, derivaţii cloruraţi ai alcanilor, derivaţii fluorocloruraţi ai alcanilor, etc.

Sursa de aer comprimat poate fi o butelie cu aer comprimat sau un compresor. Compresoarele cu membrană sunt cele mai întrebuinţate pentru debitul gazos de 20l/minut, cu o presiune de 600-800g/cm^2.

Gazele comprimate insolubile în faza lichidă (dispersantă) sunt azotul, heliul, argonul. Azotul este utilizat în scop farmaceutic ca gaz bine tolerat fiziologic şi inert chimic.

Gazele comprimate solubile parţial în faza lichidă sunt bioxidul de carbon şi protoxidul de azot. Ele sunt gaze incolore, inodore, fără gust, neinflamabile, cu toxicitate redusă. Gazele comprimate prezintă dezavantajul că, pe măsură ce volumul ocupat de gaz creşte (în urma expulzării conţinutului), presiunea (forţa de expulzie) scade.

Gazele lichefiate prezint avantajul unei presiuni de vapori constante în interiorul flaconului la o temperatur anumit , deoarece prin expulzarea gazului propulsor moleculele fazei lichide vor regenera faza gazoas .

Gazele lichefiate sunt grupate, dup structura chimic , în:

¾ Alcani: propan, n-butan, izobutan;
¾ Deriva i clorura i ai alcanilor úi cicloalcanilor: clorur de metilen, clorur de vinil, tricloretan, dicloreten ;
¾ Deriva i fluorurra i ai alcanilor úi cicloalcanilor: difluoretan, octoclorciclobutan;
¾ Deriva i fluoroclorura i ai alcnilor: triclorfluormetan, diclordifluormetan, 2-diclortetradifluoretan.

Propulsorii din aceast categorie produc presiunea în recipient datorit presiunii de vapori úi nu a cantit ii acestora. Prin utilizarea aerosolului presiunea interioar nu se modific , fiind un echilibru permanent între cantitatea de propulsor lichefiat úi por iunea în stare de vapori. Efectul de aerosolizare se ob ine prin ac iunea mecanic în divizarea pic turilor provocat de ventilul valvei úi a evapor rii spontane a gazului propulsor. În acest caz gazul propulsor are atât rol de propulsor dar particip úi în procesul de aerosolizare prin ob inerea particulelor cât mai fine. Gazele lichefiate frecvent utilizate în scop farmaceutic sunt hidrocarburile clorofluorurate cunoscute sub denumirea comercial de freoni.

Dintre deriva ii fluorura i ai alcanilor, triclorfluormetan, diclordifluormetan úi 1,2-diclorotetrafuoretan sunt cei mai întrebuin a i propulsori de tip Freon. Prezint avantajul de a fi buni solven i, se lichefiaz la presiune u or crescut , nu sunt inflamabili úi sunt stabili la temperaturi crescute. Prin asocierea lor în diferite propor ii se poate ob ine presiunea de vapori dorit . Dezavantajele sunt determinate de incompatibilit ile cu unele materiale plastice, cu zincul, aliaje cu magneziu úi de modific rile hidrolitice în prezen a metalelor sau a alcalilor.

Tabel 16. Propriet ile fizice ale unor propulsori

Denumire	Formula chimic	Inflamabil	Punct de fierbere	Presiune de vapori la 20^0C	Stare de agregare la presiune normal	Stare de agregare la presiune crescut
F-11	CCl_3F	Nu	+23,77	0,89	Lichid	Lichid
F-12	CCl_2F_2	Nu	-29,80	5,67	Gaz	Lichid
F-114	$CClF_2$-$CClF_2$	Nu	+3,64	1,82	Gaz	Lichid
Propan	C_3H_8	Da	-42,9	7,94	Gaz	Lichid
n-butan	C_4H_{10}	Da	-0,5	1,37	Gaz	Lichid
Izobutan(2-metilpropan)	C_4H_{10}	Da	-11,7	1,07	Gaz	Lichid

Din punct de vedere fiziologic s-a dovedit o întârziere a cicatriz rii r nilor, arsurilor úi în cre úterea p rului. Pentru esutul pulmonar, Freonii pot deveni iritan i úi administra i în cantit i mari prezint un efect de refrigerare ce determin obturarea laringelui. enomene toxice sunt semnalate la nivel cardiovascular sau psihic(efecte halucinogene).

Freonii sunt incrimina i de distrugerea stratului de ozon din atmosfer . Fenomenul este posibil prin ac iunea radia iilor UV care, în reac ia de fotoliz cu freonii, vor elibera clor. Ozonul este descompus în urma reac iei provocate de clorul format sub influen a UV.

Propanul, butanul, izobutanul sunt substan e stabile cu toxicitate redus , tensiune de vapori analoag deriva ilor fluorura i ai hidrocarburilor úi pre de cost mult inferior acestora. Utilizarea în ob inerea aerosolilor este limitat de inflamabilitatea lor, din care cauz se asociaz cu Freoni neinflamabili.

17.4. Prepararea aerosolilor

17.4.1. Ob inerea aerosolilor prin condensare

Metoda de preparare a aerosolilor prin condensare const în ob inerea unei st ri gazoase suprasaturate a substan ei medicamentoase (ob inut în urma unei reac ii chimice, ardere, volatilizare rapid) urmat de condensarea în stare de dispersie fin pe suprafe e reci.

În acest mod se inhaleaz fumul rezultat din arderea unor produse vegetale, specii antiastmatice, constituind fumiga iile. Inhala iile cu substan e volatile sau uleiuri eterice se ob in prin condensarea dispersiei ob inute cu vaporii de ap care antreneaz principiile volatile.

17.4.2. Ob inerea aerosolilor prin dispersare

Metoda de preparare prin dispersare este frecvent aplicat la aerosolii medicamento úi ca úi a celor cosmetici.

Realizarea aerosolilor medicamento úi, în special cei de inhala ie prezint ca obiectiv important formularea preparatului care se aerosolizeaz , form farmaceutic lichid sau solid . Prin condi iile de formulare, preparare úi administrare trebuie s se realizeze m rimea particulelor, care va asigura depunerea la un anumit nivel al arborelui respirator.

Selectarea propulsorului este la fel de important pentru realizarea efectului terapeutic, atât în cazul aerosolilor de inhala ie cât úi a celor de uz extern.

Dispozitivul de condi ionare (recipient úi tipul de valv) constituie un alt element care asigur stabilitatea fizico-chimic úi eficien a terapeutic a aerosolilor.

O etap tehnologic a acestui tip de aerosoli const în amestecarea fazei lichide sau solide cu gazul propulsor pentru a rezulta o dispersie omogen sau o solu ie în cazul dizolv rii substan ei active în gaz. Opera ia de amestecare se realizeaz la temperatur sc zut , prin r cirea gazului, sau la temperatura camere, sub presiune.

În primul caz solu ia substan ei medicamentoase r cite úi propulsorul lichefiat se introduc în recipient la temperatur sc zut , opera ie realizat de instala ii frigorifice speciale, dup care se etan úeizeaz recipientul cu o valv . Temperatura de amestecare cu hidrocarburile fluorurate este de pân la -30^{0}C.

Asocierea propulsorului cu substan a activ (prelucrat ca solu ie, suspensie, emulsie) la temperatura camerei, sub presiune, se realizeaz în recipientul c ruia i s-a aplicat valva. Propulsorul lichefiat se introduce în sens contrar func ion rii valvei.

Procedeul de umplere a recipientelor la temperatur sc zut are randamente superioare, dar nu poate fi aplicat la formul rile cu ap sau cu componente care se degradeaz în condi iile respective.

În ambele metode de umplere a recipientelor se recurge la un control care permite decelarea pierderilor de gaze din cauza valvelor care nu etan úeizeaz recipientele. Acest control se efectueaz prin imersia recipientelor în ap la temperatura de 50^{0}C, când pot fi prezente bule de gaz, se urm re úte con inutul din recipient prin cânt rire.

Realizarea aerosolilor prin dispersare se bazeaz pe mijloacele mecanice ale dispozitivului de aerosolizare úi aerul sau gazul care for eaz faza lichid s str bat o duz sau orificiu mobil sau fix.

x Dispozitive pentru ob inerea aerosolilor prin dispersare

Aerosolii sunt ob inu i în momentul întrebuin rii cu ajutorul unor dispozitive:

9 dispozitive generatoare de aerosil în care se introduc substan ele de aerosolizat înainte de aplicare;
9 dispozitive generatoare de aerosoli care servesc în acela úi timp úi pentru condi ionare (preparate farmaceutice presurizate).

Dispozitive generatoare de aerosoli în care se introduc substan ele de aerosolizat înainte de aplicare. Dispozitivele de m rimi diferite (pulverizatoare, nebulizatoare, pompe, generatoare de aerosoli) au acela úi principiu de func ionare.

Principiul de func ionare al unui pulverizator se bazeaz pe efectul de mic úorare a presiunii (depresiune) la nivelul orificiului tubului abductor de c tre ac iunea unui curent de aer. Presiunea atmosferic for eaz ridicarea lichidului prin tub úi înaintarea lui în exterior. Lichidul este expulzat sub forma unui jet de particule fine de lichid dispersat în aer.

Un capilar introdus în soluția de dispersat are capătul la nivelul deschiderii tubului care aduce aer sau alt gaz sub presiune. Lichidul din tubul capilar este aspirat și proiectat de efectul curentului de aer sau gaz pe o suprafață.

Pulverizatoarele manuale sunt recipiente cu pereți subțiri la care dispersia aerosolului este asigurată printr-o presiune manuală ce provoacă expulzarea conținutului lichid sau pulverulent printr-un orificiu foarte îngust. În cazul recipientelor cu pereți rigizi, compresia conținutului se obține printr-un sistem de suflare sau cu o pompă acționată manual.

Comprimarea aerului se poate realiza și prin comprimarea pereților supli ai flaconului.

Generatorul de aerosoli transformă ex-tempore un lichid medicamentos în particule de dimensiuni micronice care sunt dirijate până la nivelul alveolelor pulmonare. Generatorul de aerosoli prezintă în interiorul unui vas un dispozitiv de pulverizare format dintr-un tub capilar care este scufundat cu extremitatea inferioară în lichidul de aerosolizat, iar extremitatea superioară se deschide în fața tubului care aduce aer comprimat.

Presiunea gazului creează o depresiune la extremitatea tubului capilar, pulverizând foarte fin lichidul antrenat din vas. Un dispozitiv de filtre va reține picăturile mai mari sau există posibilitatea ca printr-un perete plasat pe traiectul aerosolilor să se producă o divizare a picăturilor mari. Detenta aerului comprimat produce o răcire a aerosolilor, cu consecințe asupra căilor respiratorii tratate în acest mod. Inconvenientul se evită prin trecerea aerosolilor printr-o încăpere încălzită cu autorul unei rezistențe electrice.

Generatorul de aerosoli prezintă în exterior un sistem de inhalare la nivel bucal sau nazal. Gradul de penetrație a aerosolilor pe căile pulmonare este în funcție de mărimea particulelor dirijate de presiunea aerului. Sursa de aer comprimat poate fi o butelie de aer comprimat sau un compresor care asigură un debit gazos apropiat de cel al ventilației pulmonare 20 l/min, sub o presiune de 600-800g/cm^3.

O îmbunătățire a sistemelor de inhalații (pompele convenționale) o constituie pompele ultrasonice care folosesc energia de vibrație (prin intermediul unui transductor piezoelectric) de înaltă frecvență pentru a forma picături foarte mici, eficiente atât la nivelul bronhiolelor, cât și în tratamentulleziunilor pulmonare obstructive. Generatorul de aerosoli pe bază de vibrații mecanice ale unui cristal piezoelectric conectat la curent electric alternativ este perfecționat pentru a forma particule monodisperse. Generatorul are randament mare, caracteristicile particulelor fiind dependente de frecvența ultrasunetelor, densitatea lichidului, tensiunea de suprafață, etc.

Generatoarele de pulberi sunt folosite tot mai mult pentru a elimina dezavantajele gazelor propulsoare.

Inhalarea orală sau nazală a unei substanțe medicamentoase,solidă, sub formă de pulbere fină, se face cu cele mai simple dispozitive, numite insuflatoare. Energia necesară deplasării particulelor pe tractul respirator este asigurată de

respira ia pacientului. Avantajul generatorilor de pulberi const în activarea aerosolului de c tre respira ia pacientului, realizând o sincronizare cu ciclul respirator. Pulberile medicamentoase supuse inhal rii sunt diluate (cu lactoz), pentru a îmbun t i proprieta ile de curgere, cu respectarea acelora ú condi ii privind m rimea particulelor substan ei auxiliare.

Un aparat pentru inhala ii condi ioneaz pulberea medicamentului în capsule gelatinoase. Dispozitivul este foarte mic, portabil ú necesit instruirea pacientului asupra modului de utilizare.

În prima etap se desface aparatul ú se introduce capsula cu pulberea medicamentoas în centrul unei elice. Printr-o manevr a aparatului se perforeaz capacul capsulei gelatinoase ú actul de expira ie – inspira ie va pune în mi úcare elicea care antreneaz pulberea. Se repet pân se gole úte capsula. Capsulele nu trebuie s fie nici prea uscate, nici prea umede, pentru a asigura perforarea capacului.

17.4.3. Preparate farmaceutice presurizate

Preparatele farmaceutice presurizate (pulverizatorul cu gaz propulsor) se încadreaz în tipul de aerosoli ob inu i cu ajutorul dispozitivelor generatoare de aerosoli care servesc în acela ú timp ú pentru condi ionare.

Aerosolii se ob in dintr-un concentrat (solu ie, emulsie sau suspensie) în amestec cu un gaz sub presiune condi ionat într-un recipient special. Pulverizatorul este format din recipientul etan úcare prezint în interior substan a medicamentoas sub form de solu ie, suspensie sau emulsie ú un gaz propulsor care poate fi un gaz lichefiat.

Orificiul recipientul este închis ermetic cu o montur (capsul de sertizare) care fixeaz corpul valvei. Valva este prelungit cu un tub plonjor (conductor) care p trunde în lichidul de pulverizat pân la fundul recipientului. În interiorul valvei se afl un resort care asigur închiderea cu o supap ú clapet . În func ie de pozi ia clapetei se realizeaz trecerea lichidului prin tub spre jiclor ú orificiul deschis în exterior.

Valva este ac ionat de presiunea digital asupra capului de ap sare (buton, actuator) ú poate r mâne deschis un timp limitat, în care se elibereaz o doz din aerul de aerosolizat sau determinat de durata de ap sare. Presiunea digital pe capul de ap sare (actuator) va declan úa resortul care asigur deschiderea supapei în perioada de utilizare. Gazul comprimat va împinge cu presiune lichidul din tubul capilar în jiclor ú apoi va fi expulzat prin orificiul exterior. Dispersarea lichidului în pic turi fine este realizat de gazul comprimat, care trece sub presiune prin jiclor ú produce o dispersare mecanic a lichidului.

Pulverizatoarele cu gaz comprimat prezint avantajul c presiunea gazelor este pu in influen at de varia iile temperaturii exterioare.. gazele utilizate nu provoac alter ri ale principiilor active sau recipientelor.

Dezavantajul acestui sistem const în modificarea gradului de dispersie a particulelor în func ie de presiunea gazului propulsor. Sc derea presiunii gazului comprimat prin utilizarea aerosolului determin o mic úorare a for ei de expulzare úi de divizare mecanic a particulelor, care vor avea dimensiuni din ce în ce mai mari. Pentru a avea pân la sfâr útul utiliz rii aerosolului o presiune suficient (3kg/cm^2) este necesar o presiune ini ial de 6kg/cm^2 úi faza gazoas s ocupe 50% din volumul total. În cazul mont riieronate a tubului plonjor se poate expulza toat faza gazoas la prima ap sare pe actuator.

Pulverizatorul cu gaz lichefiat prezint acelea úi elemente ca în cazul precedent cu diferen a c faza lichid este constituit din amestecul de principiu activ úi gazul lichefiat, realizând o solu ie, suspensie sau emulsie, faza gazoas este format de vaporii gazului lichefiat. În acest mod se pot decela dou (lichid + gaz) sau trei faze (lichid + solid + gaz, sau dou lichide nemiscibile + gaz).

Caracteristica cea mai puternic a sistemului cu trei faze o constituie gradul de disprsie avansat al particulelor expulzate printr-un mecanism mai eficient. Sub presiunea gazului, prin jiclor va trece un amestec de principiu activ úi gaz lichefiat care la presiune atmosferic trece instantaneu din stare lichid în vapori, dispersând puternic substan a activ în particule fine.

Presiunea este constant pe durata de utilizare úi se men ine prin vaporizarea gazului lichefiat. Volumul ocupat de faza gazoas este aproximativ 25% din volumul total.

Dezavantajul acestui sistem de aerosolizare este dependen a presiunii de expulzare din interiorul recipientului de temperatura ambiant . La temteraturi sc zute, vaporii satura i ai gazului lichefiat creeaz o presiune insuficient foer ei de ascensiune a lichidului din tubul plonjor în jiclor. La temperatura de peste 50^{0}C exist riscul de explozie. Gazele lichefiate care pot trece prin jiclor în exterior produc o senza ie de rece la aplicare pe piele sau pe mucoase.

Valvele asigur închiderea recipientului úi distribuirea prin pulverizare a con inutului presurizat. Alegerea unei valve este o problem complex care depinde de propulsor, tehnica de preparare, mod de utilizare, etc.

În general, se utilizeaz valvele care func ioneaz prin presiune digital pe cap tul extern. Alte valve (de deformare) sunt ac ionate prin presarea lateral a degetului.

Capul de ap sare al valvei este construit în concordan cu condi iile anatomice ale locului de aplicare ale aerosolilor: cavitate bucal , nazal , vaginal sau piele. Inhala ia este favorizat prin ata úarea de dispozitivul de aerosolizat a unui tub (spacer) care asigur inhalarea întregii doze din spa iul realizat de acesta.

Valva poate avea o pozi ie în care recipientul cu aerosol s con in tub plonjor úi pulverizarea s se ob in prin r sturnarea dispozitivului.

Valvele dozatoare elibereaz o doz determinat de aerosol care este expulzat la fiecare ap sare digital .

Un model da valv dozatoare are o pozi ie (în repaus) unde camera dozatoare este plin cu doza de aerosol care va trece din recipient prin fanta tijei (dozatoare).

În pozi ia de ac ionare a valvei (depresare) – manevra de ap sare va determina ca propulsorul s evacueze doza de aerosol în exterior prin orificiul tijei în spa iul actuatorului. În acela ú timp, resortul întoarce tija în pozi ia de repaus pentru a se produce umplerea camerei dozatoare cu alt con inut din recipient.

Recipientele, care trebuie s reziste la o anumit presiune intern , s prezinte iner ie chimic , cunt confec ionate din metal, sticl ú materiale plastice.

Sticla confer stabilitate con inutului de aerosolizat, dar este fragil ú cre úte greutatea produsului finit ú, sub ac iunea presiunii interioare exist riscul de explozie ú formare de schije. Acest ultim inconvenient se rezolv prin acoperirea pere ilor exteriori cu un film sub ire de material plastic. Sticla permite s se realizeze forme variate, aspectuoase ú func ionale pentru pulverizatoarele manuale.

Recipientele din material plastic sunt confec ionate din polietilen , polipropilen , r ú ini acrilice, având avantajul de a fi u úoare, incasabile ú ieftine. Acest tip de recipiente prezint riscul de deformare sub influen a presiunii interioare, cu consecin e ú asupra etan úeit ii închiderii ú func ion rii normale a valvei.

Recipientele metalice folosesc ca materiale aluminiul, o elul V_2A, tabla zincat , ceea ce confer rezisten la presiunea interioar , pre convenabil. Interiorul flaconului se acoper cu un strat de lac protector realizat sin substan e plastice, rezine, pentru a nu fi corodat de substan ele ce formeaz amestecul de aerosolizat.

17.4.4. Aerosoli spum

În situa ia asocierii unei solu ii medicamentoase nemiscibil cu un propulsor lichefiat se recurge la tehnica emulsion rii propulsorului în solu ia apoas . Îmbun t irea omogenit ii ú a stabilit ii emulsiei se ob ine cu un tensioactiv care modific tensiunea interfacial a celor dou lichide.

Con inutul dintr-un flacon fiind asem n tor unei emulsii tip U/A va fi expulzat sub form de spum . Propulsorul se evapor ú formeaz bule de gaz care ceeaz un volum mare, cu aspect de spum . Cu cât propulsorul este mai solubil în ap , cu atât destructurarea spumei este mai rapid . Stabilitatea spumei este influen at de natura tensioactivului ú de agen ii care modific consisten a.

Spumele calde con in separat, în interiorul flaconului, un oxidant (H_2O_2) ú un reduc tor (tiosulfat de sodiu). În momentul expulz rii se produce o reac ie de oxido-reducere exoterm , cu degajare de calorii, care va înc lzi spuma.

Spuma este considerat o dispersie eterogen de gaz în lichid. Produsul expulzat nu este aerosol adev rat (lichid în gaz), dar prepararea, modul de condi ionare ú natura propulsorilor sunt asem n toare.

17.5. Controlul calit   ii aerosolilor

Condi ia esen ial a aeosolilor este m rimea uniform úi stabilitatea particulelor dispersate, caracteistici dependente de formularea medicamentului úi de dispozitivul de aerosolizat. Aceste caracteristici asigur capacitatea de p trundere úi fixare pe c ile respiratorii.

Controlul aerosolilor cuprinde determin ri ale diferitelor elemente úi componente în cursul fabric rii úi la produsul finit.

Controlul are în veder dou obiective importante:

1. caracteristicile fizico-chimice ale principiului activ, solven ilor, propulsorului, altor substan e auxiliare; sub aspectul modific rii con inutului, coroziunii ambalajului, efectul refrigerent;
2. securitatea recipientelor (controlul presiunii, greut ii, etan úeit ii, func ion rii valvei), caracteristicile aerosolului expulzat (debit, imaginea debitului proiectat, diametrul úi distribu ia particulelor úi precizia doz rii).

Determinarea cantitativ a componentelor care formeaz produsul de aerosolizat – substan a medicamentoas , substan e auxiliare, solven i – se efectueaz conform metodelor de dozare ale fiec rei substan e în parte.

Controlul stabilit ii substan ei medicamentose se face pentru a caracteriza stabilitatea asocierilor din formula aerosolului pe timpul conserv rii. Controlul se efectueaz pe o durat de timp, în condi ii de temperatur diferit (20-50^{0}C).

Determinarea m rimii particulelor se face prin procedee optice sau fotografice la scar microscopic . Studiul granulometric al aerosolilor se efectueaz dup captarea particulelor dispersate, pe o re ea de fire de plexiglas a unui obiectiv. Dimensiunea particulelor se stabile úe la un microscop cu micrometru ocular.

Un dispozitiv folosit în evaluarea biofarmaceutic , în condi ii „in vitro”, m soar distribu ia de mas pe baza diametrului aerodinamic, úiind c efectul farmacologic al unei substan e medicamentoase aerosolizate depinde atât de frac iunea de doz depus în diferitele zone ale tractului respirator cât úi de diametrul aeodinamic al particulelor sau pic turilor.

În acest dispozitiv, aerosolul trece printr-o serie de duze cu diametrul descresc tor, având posibilitatea depunerii particulelor pe pl ci de colectare. Aceste pl ci sunt reprezentate de suprafe e acoperite cu un fluid vâscos capabil s re in particulele dup impactul for ei de aerosolizate úi s reduc amestecarea particulelor de diferite diametre.

În mod ideal particulele cu diametrul aerodinamic mare se depun în primul nivel, datorit for ei de impact. Particulele mai mici sunt transportate de fluxul de aer pe lâng suprafa a primului nivel, ajungând la cel de-al doilea nivel, unde sunt colectate, iar frac iunea mai fin urmeaz traseul spre nivelele inferioare. Nivelul final este un filtru care fixeaz ultimele pic turi sau particule din fluxul de aer. Se evalueaz propor ia de substan medicamentoas la fiecare nivel. Experimentul se

efectuează în condiţii apropiate de cele din tractul respirator privind temperatura şi umiditatea relativă.

Controlul jetului de aerosolizare permite cunoaşterea în acelaşi timp a mărimii particulelor dispersate, a formei jetului şi inflamabilităţii acestuia în apropierea unei flăcări.

Un agent propulsor este contraindicat ca inflamabil dacă se aprinde la o distanţă mai mică de 45 cm faţă de flacăra unei lumânări.

Controlul rezistenţei la presiune se execută la o presiune ceva mai mare decât presiunea gazului propulsor.

Flacoanele care sunt supuse presiunii gazelor propulsoare trebuie să reziste la o presiune de cel puţin 10kg/cm^2. Proba executată la o presiune mai mare decât cea indicată (de 1,2 ori) nu trebuie să determine deformări ale pereţilor recipientului.

Controlul suprafeţei interioare a recipientelor metalice urmăreşte prezenţa porilor şi coroziunea posibilă în timp. Suprafaţa interioară se lăcuieşte şi astfel nu trebuie să prezinte mai mult de 10-20 pori/100 cm^2.

Controlul valvei de aerosolizare are în vedere etanşeitatea închiderii după funcţionare şi funcţionarea normală la temperaturi între 20-25^{0}C. Valvele dozatoare trebuie să sigure precizia dozajului cu o variaţie de 10%. La fiecare apăsare pe capătul valvei se degajă o cantitate determinată, fixată înainte şi constantă a produsului.

17.6. Conservarea aerosolilor

Conservarea aerosolilor este dependentă de modul de obţinere şi de dispozitivele generatoare de aerosoli. În cazul în care substanţele prelucrate într-o formă farmaceutică se introduc în dispozitivul de aerosolizat înainte de aplicare ele vor avea problemele de conservare ale soluţiilor, suspensiilor, emulsiilor, pulberilor.

Formele farmaceutice presurizate sunt condiţionate de la faza de realizare a preparatului medicamentos (soluţie, suspensie, emulsie), în recipientele speciale sub presiunea gazului propulsor. Recipientele trebuie conservate la o temperatură care să nu depăşească 50^{0}C şi să nu atingă temperatura de congelare. Se evită expunerea recipientelor la soare şi nu se distrug prin aruncare în foc. Eticheta preparatului trebuie să indice modul de administrare şi precauţiile care se respectă.

Capitolul XVIII

UNGUENTE

18.1. Generalit i

Conform F.R.X - sunt preparate farmaceutice semisolide, destinate aplic rii pe piele sau mucoase, în scop terapeutic sau de protec ie.

Sunt constituite din excipien i = baze de unguente în care pot încorpora substan e active. În func ie de modul de dispersie pot fi:

¾ ungunete-solu ii;
¾ unguente-suspen úii ;
¾ unguente-emulsii,
¾ sau unguente cu mai multe faze.

Fac parte din categoria preparatelor de uz topic – preparate farmaceutice destinate a fi aplicate local pe piele sau mucoase ú pot fi preparate fluide, semisolide, solide sau sub form de aerosoli.

Unguentele sunt considerate geluri cu capacitate de deformare plastic – sistem dispers în care faza solid este dispersat coloidal în faza fluid ú în care sunt incluse substan ele active (prin dizolvare, suspendare sau emulsionare).

Cele mai multe unguente au acest caracter de gel, fiind constituite dintr-un schelet lax, alc tuit din faza solid în care este inclus prin adsorb ie sau re inut mecanic, faza lichid . Structura de gel poate fi distrus în urma ac iunii unor for e mecanice sau termice, când preparatul se fluidific , fiind de dorit ca dup încetarea acestor for e, re eaua de gel s se regenereze, deci s aib propriet i tixotrope.

Unguentele sunt întrebuin ate fie pentru tratarea afec iunilor dermatologice - pe piele ú pe mucoase, fie pentru protejarea ú între inerea epidermei de ac iunea agresiv a unor agen i nocivi - unguente de protec ie, cele care contribuie la îngrijirea pielii sunt unguente dermato-cosmetice.

Alte denumiri atribuite unor categorii de unguente în func ie de compozi ia ú modul de folosire al preparatului:

- astfel F.R. specific denumirea de paste pentru unguentele-suspensii cu peste 25% substan solid ú creme pentru unguentele-emulsii cu peste l0% faz apoas .

- denumirea pomad – se refer uneori la unguente care au ca excipien i substan e liposolubile ú care se înmoaie prin aplicare pe piele, l sând un film superficial gras (în literatura francez unguentele, în general, se numesc pomad).

- ceratele sunt preparate grase, solide care au un procent mare de cear sau parafin , având un punct de topire ridicat, folosite pentru îngrijirea buzelor: cerate labiale.

- gelatinele - glicerogel de gelatin .

- glicerolatele sunt geluri fie hidroglicerinate sau numai în glicerin având o macromolecul natural sau de semisintez în mediu glicerinat; de exemplu: glicerolatul de amidon.

Importan a unguentelor a crescut datorit num rului crescut de afec tiuni dermatologice úi datorit agentilor nocivi, din mediul exterior.

Integritatea pielii este afectat u úor prin t ieturi, striviri, arsuri, mu úc turi úi în ep turi de insecte, atacat de detergen i, reziduuri chimice, solven i organici úi al i agen i poluan i.

Microorganismele úi plantele elibereaz alergeni de contact, unele medicamente, fie cu ac iune topic sau sistemic , unele produse de toalet úi produse cosmetice, precum úi multe maladii, pot deteriora pielea.

Un mod important pentru modul de ac iune al preparatelor dermatologice îl joac vehiculul = baza de unguent care nu trebuie s con in ingrediente care s afecteze func iile normale ale pielii, sau condi iile patologice care se trateaz , s nu interfereze ac iunea substan elor active încorporate, ci s o stimuleze.

Formularea acestor preparatearate trebuie s fie simpl , asociind un num r mare de compu úi, cre úte riscul de interac iuni nedorite. Spre deosebire de alte forme farmaceutice vehiculul poate avea un efect terapeutic, de aceea afec iunile cutanate sunt tratate diversificat, folosind anumite formul ri dermatologice. Astfel, se folosesc lo iuni sub form de solu ii apoase în stadii acute, când este necesar un efect calmant úi r coritor úi u úurarea dren rii úi îndep rt rii crustelor úi diferitelor impurit i.

Lo iunile-suspensii se folosesc în faza subacut , când se conjug ac iunea r coritoare cu cea protectoare realizat prin pulberea r mas la suprafa a pielii, dup evaporarea vehiculului; emulsii U/A úi creme sau hidrogeluri , cu ac iune sicativ .

Unguentele cu baze grase , cu efect ocluziv sunt indicate în dermatite uscate cu scuame, la care este necesar úi ameliorarea pielii.

Pastele în excipien i gra úi sunt utilizate pentru absorb ia exudatelor úi formarea filmului ocluziv, iar unguentele- emulsii A/U utilizate pentru ac iunea r coritoare úi acoperirea suprafe ei cutanate cu film lipofil.

18.2. Anatomia ú fiziologia pielii

Pielea uman este format din trei zone distincte suprapuse, din trei straturi de esuturi, de la exterior la interior:

1. epidermul – un epiteliu celular stratificat ú avascular;
2. dermul – corion sau esutul conjunctiv;
3. hipodermul – esut adipos (subcutanat).

Fig.nr.48. Structura epidermei

Al turi de ele se g sesc anexele - glandele sudoripare, foliculii pilo ú ú glandele sebacee.

1. Epidermul este un esut multistratificat, cu o grosime variabil 0,8 mm pe podul palmelor ú pe t lpi, pân la 0,006 mm pe pleoape. Este format din 2 p r i: spre exterior, p tura cornoas , c tre interior p tura mucoas - corpul mucos Malpighi.

De la interior c tre exterior, din p tura mucoas ultimul strat este stratul bazal germinativ, apoi stratul celular poliedric ú stratul granular.

P tura cornoas : jos: stratul lucid – transparent ú stratul cornos – corneum.

Celulele stratului bazal - (germinativ) se divid ú migreaz c tre exterior, modificându- ú atât forma (ini ial cilindric , apoi fuziform ú în final aspect de solzi) cât ú metabolismul - se acumuleaz lipide iar proteinele se transform în cheratin .

În partea superficial se formeaz stratul cornos - zona epidermului alc tuit din celule cheratinizate, f r via , fixate unele de altele, având la partea cea mai de sus un strat de celule slab legate, care se desprind u úor ú cad, în lamele mici, abia vizibile, este descuama ia fiziologic , stratul abia vizibil este stratul exfoliant sau disfunctum.

Celulele stratului germinativ sunt singurele care în epidermul normal au proprietatea de a se divide prin cariochinez , reînnoind continuu celulele superficiale din straturile suprapuse.

În p tura mucoas (epiderma vie - viabil) sunt termina ii nervoase libere, dar nu sunt vase sanguine, este avascular .

Omul supravie uie úte în mediu neapos, datorit caracterului impermeabil al stratului cornos, mort, dens, cu o importan major în absorb ia percutanat a substan elor active ú a altor agen i chimici.

Stratul cornos are o grosime de l0 µm în stare uscat , dar în ap se umfl ú î ú m re úte grosimea.

Sunt 2 tipuri de strat cornos: 1 – pe podul palmelor ú t lpi: este rigid, adaptat la ac iunea greut ii ú frecare;

2 – cel de pe restul corpului, un strat flexibil, impermeabil, tip membran .

Stratul cornos asigur protec ia mecanic , datorit rigidit ii ú rezisten ei sale.

Caracterul lipidic ú protedic al stratului cornos îi confer capacitatea de a încorpora produse lipofile ú hidrofile.

Medicamentele aplicate pe piele sunt re inute fie legate prin capilarit i, fie absorbite prin procese fizice sau re inute prin reac ii chimice.

2. Dermul = coriomul cu o grosime de 3-5 mm. Cu epidermul formeaz o entitate, deosebindu-se de epiderm din punct de vedere morfologic.

Dermul const dintr-o matri de esut conjuctiv format dintr-o împletitur de fibre de colagen, lamele de elastin ú fibre de reticulin , încastrate într-o substan amorf de baz , de natur mucopolizaharidic .

Matri a este str b tut de nervi, de vase de sânge ú vase limfatice, anexe ale pielii: glande sudoripare, ecrine ú apocrine, foliculuii pilo ú. Se afl de asemenea glandele sebacee ú mu úchii erectori ai p rului. Pentru o bun func ionare are nevoie de un aport suficient de sânge, pentru asigurarea nutri iei, îndep rtând produsele nefolositoare, reglarea presiunii ú temperaturii pentru mobilizarea for ei de ap rare ú a contribui la colorarea pielii.

În derm ajung termina ii ale fluxului arterial, fluxul sanguin ajunge la o distan foarte mic de suprafa a pielii – la 0,2 mm de suprafa a acesteia.

Se absorb repede úi trec în circula ia sistemic multe din substan ele care str bat dermul.

3. Hipodermul - esut gras, subcutanat, reprezentând o band (pern) mecanic úi o barier termic .

Este esutul nutritiv al pielii, având capacitatea de a sintetiza úi p stra elementele energetice, u úor folosibile de piele.

În hipoderm se g sesc glomerului8i excretori ai glandelor sudoripare apocrine úi bulbii firelor de p r. Este str b tut de vase sanguine, vase limfatice úi termina ii nervoase.

Anexele pielii – glandele sudoripare, pot fi ecrine úi apocrine. Cele ecrine sunt în num r de 3 milioane pe suprafa a pielii, producând secre ie sudoripar cu pH acid 4-6,8. pot secreta: substan e proteice, anticorpi úi antigeni. Au contribu ie important în reglarea c ldurii.

Glandele sudoripare apocrine se dezvolt la nivelul foliculilor pilosebacei în regiunea axilelor, a pieptului úi regiunea perianal .

Produc secre ii l ptoase sau uleioase care pot fi colorate úi con in proteine, lipide, lipoproteine úi zaharuri.

Bacteriile superficiale metabolizeaz acest lichid inodor úi produc mirosul caracteristic corpului.

Foliculii pilo úi se dezvolt pe toat pielea cu excep ia p r ii ro úii a buzelor, podul palmelor, t lpilor úi unele p r i ale organelor sexuale.

În foliculul pilos, deasupra mu úchiului se deschide una sau mai multe glande sebacee úi în unele regiuni ale organismului o gland sudoripar apocrin . Glandele sebacee sunt mai multe úi mai mari pe fa , frunte, urechi, linia median a spatelui úi suprafe ele anogenitale. Lipsesc de pe palme úi t lpi!

Aceste glande produc sebum din dezintegrarea celulelor ce con in gliceride, acizi gra úi liberi, colesterol, esteri ai colesterolului, esteri ai cerurilor úi scualen – hidrocarburi care provin de la extrac ia vitaminei A din uleiul de pe úte.

Ac iunea anormal a glandelor sebacee, duce la seboree, hiperplazie glandular f r seboree, la obstruc ia canalului pilosebaceu, producând acnee úi comedoame sau alte disfunc ii.

Unghiile ca úi p rul con in cheratin cu un con inut mai mare de 5 , mai ales sub form de cistein .

Unghiile se comport ca o matri hidrofil .

Principalele func ii ale pielii

1. func ia mecanic – se sus inere a organismului cu rol important al dermului. Pielea este elastic , dar pierzându-úi calit ile ini iale î úi revine foarte greu. Cu vârsta se zbârce úte úi devine mai rigid .

Stratul cornos este mai rigid, aproape tare, elasticitatea sa depinde de balan a dintre lipide úi substan ele higroscopice, hidrosolubile (de propor ia de ap). esutul

cornos necesit 10-20% umiditate, care ac ionează ca un plasticizant, m rind suple ea – flexibilitatea.

2. func ia de protec ie – pielea intact este o barier important împotriva microorganismelor, o barier chimic , o barier împotriva radia iilor (cele mai nocive fiind radia iile U.V. cu = 290-400 nm); pe de alt parte radia iile UV stimuleaz melanocitetele în producerea de melanin care protejeaz par ial pielea.

Sub ac iunea razelor solare se produce eritem, pigmentare úi îngroúarea epidermului.

Reac ii cronice ale luminii solare produc îmb trânirea pielii premalignizarea sau chiar malignizarea. Ac ionează ca o barier pentru c ldur úi regulator de temperatur .

3. ac iunea izolatoare – stratul cornos este sub ire pe majoritatea suprafe ei corporale, nu protejeaz suficient esuturile din interior de extremele de c ldur sau frig.

Pielea este principalul organ care asigur men inerea temperaturii corpului uman la aproximativ 37^0C.

Pentru a conserva c ldura circula ia periferic scade, minimalizându-se pierderea de c ldur , frisoanele genereaz energie, când r ceala este sever .

Pentru a pierde c ldura vasele de sânge se dilat , glandele sudoripare ecrine elimin o secre ie salin diluat , c ldura de vaporizare a apei sc zând temperatura.

Barier electric – în pilea uscat rezisten a electric este mai mare ca în alte esuturi biologice.

Barier fa de úocurile mecanice – dar loviturile puternice r nesc pielea úi produc umflarea ei.

Fric ionarea pielii produce umflarea úi îngroúarea, pe epiderm apar asperit i úi conuri.

Pielea apar organele interne de factorii externi d un tori, limiteaz trecerea substan elor chimice în organism úi din organism spre exterior, stabilizeaz presiunea sanguin úi temperatura corpului úi mediaz senza iile de cald, rece, atingere úi durere.

Pielea poate exprima emo iile, astfel:

- ¾ paloarea este datorat spaimei;
- ¾ roúea a – jenei, înc rc tur emo ional ;
- ¾ transpira ia excesiv – nelini úii.

Este deci foste important s se men in integritatea înveli úului cutanat.

Preparatele topice se folosesc în trei scopuri:

1. pentru refacerea func iei de barier a pielii. Ac iune superficial , la nivelul epidermei. Sunt numite preparate epidermice.
2. pentru a dirija medicamentele. Dirijeaz medicamentele spre esuturile vii ale pielii, în esuturile vii ale epidermului úi dermului, înlocuind administrarea oral , parenteral . Sunt numite úi preparate intradermice.

3. pentru tratamentul sistemic, prin rezorbţia percutanată a unor substanţe active. Sunt folosite sisteme terapeutice transdermice, indicate în răul de mişcare – hiosciamina, angină – nitroglicerină, HTA – clonidine.

Formularea preparatele dermatologice se face în funcţie de locul la care dorim să ajungă medicamentul.

Principalele locuri indicate:

- la suprafaţa pielii;
- în stratul cornos;
- la nivelul anexelor;
- în straturile profunde ale epidermei şi dermului;
- în circulaţia sistemică.

Tratamentul superficial foloseşte o simplă acoperire sau aplicare cosmetică, formându-se un strat protector la suprafaţa epidermei.

Se utilizează:

- pentru distrugerea bacteriilor şi fungilor de la suprafaţa pielii,
- filme protectoare,
- preparate fotoprotectoare,
- creme barieră care combat uscarea pielii,
- preparate cu antiseptice, antibiotice sau deodorante care distrug microorganismele de la suprafaţa pielii.

Formularea acestor preparate urmăreşte ca eliberarea să se facă corespunzător şi agenţii antimicrobieni să pătrundă în ţesuturile profunde ale pielii pentru a ajunge la microorganisme.

Tratarea stratului cornos urmăreşte înmuierea acestuia prin mărirea conţinutului în apă. Pentru combaterea ihtiozei cu acid salicilic – cheratolitic.

Agenţii de înmuiere şi cheratolitici să fie cedaţi corespunzător pentru a penetra în ţesut. Ideal ar fi să nu pătrundă în straturile mai profunde – fiind dificil de realizat.

Tratarea anexelor pielii – pentru reducerea hipersecreţiei glandelor sudoripare, se utilizează medicamente care combat transpiraţia – săruri de aluminiu sau alte metale. În acnee se folosesc exfoliante topice: acid salicilic, acid retinoic, peroxid de hidrogen.

Tratamentul infecţiilor se face cu antibiotice cu acţiune topică: tetraciclina, eritromicina, neomicina; depilatoare cu sulfură de bariu (BaS_2), sulfură de siliciu (SiS_2) sau tioglicolaţi.

Pentru a combate infecţiile fungice ale unghiilor, stratului cornos şi părului sunt folosite preparate cu clotrimazol, tiobendazol, miconazol.

În acnee se produce blocarea folicului prin depozit cornos.

18.3. Biodisponibilitatea medicamentelor cu administrare topic

Pentru ca substan ele medicamentoase s ajung în (s str bat) straturile profunde ale epidermei ú dermului sau în circula ia sistemic trebuie ca s se produc penetrarea acestora.

Factorii care influen eaz penetrarea medicamentelor administrate topic ú implicit biodisponibilitatea ú ac iunea formei farmaceutice sunt în num r de trei:

1. pielea;
2. substan ele active;
3. vehiculul – excipientul /baza de unguent.

Absorb ia prin piele este un proces complex, dinamic, orice modificare a acestor factori, care se pot influen a reciproc, poate schimba fluxul substan elor active în traiectul cutanat.

Pielea intervine prin urm toarele caracteristici biologice:

- vârsta pielii care este legat de vârsta individului; permeabilitatea scade cu vârsta;
- condi ia pielii – starea în care se afl pielea. Astfel pielea intact este o bun barier ; dac este afectat de diferi i agen i sau factori (cum ar fi substan ele vezicante, acizii sau alcoolii) se pot produce leziuni, abraziuni sau dermatite care favorizeaz penetrarea. Mul i solven i pot deschide structura complex , dens a stratului cornos, influen ând penetrarea.

Un amestec de solven i polari ú nepolari: metanol ú cloroform îndep rteaz lipidele producând muta ii artificiale, drept urmare moleculele de substan medicamentoas p trund mai u úor.

Solven ii aprotici: dimetil-sulfoxid (D.M.S.O.), dimetil-formamida (D.M.F.), dimetil-aceamida (D.M.A.) poten eaz absorb ia medicamentelor, modificând temporar bariera cutanat .

Dac pilea este inflamat , cu pierderea stratului cornos ú alterarea cheratiniz rii, permeabilitatea cre úte. Invers dac pielea este îngro úat ú sau are forma iuni de solzi (ca în cazul ihtiozei) permeabilitatea sa descre úte.

- locul de aplicare ú m rimea acestuia – influen eaz permeabilitatea în func ie de grosimea ú natura stratului cornos ú de densitatea anexelor de pe suprafa a pielii.

Individul poate influen a absorb ia; astfel pentru aplicarea hiosciaminei în preparate topice cu ac iune sistemic se utilizeaz regiunea postauricular , unde stratul cornos este mai sub ire ú mai pu in dens, cu mai pu ine glande sudoripare ú sebacee ú multe capilare care cresc temperatura cu câteva grade (respectiv 4-5 grade).

- metabolismul pielii (în piele sunt metaboliza i unii hormoni steroizi ú substan e cancerigene) acest metabolism poate determina eficacitatea terapeutic a preparatelor în special a prodrogurilor.

- efectul circulator creșterea fluxului sanguin poate reduce timpul în care substanța activă penetrantă rămâne în derm și astfel crește gradientul de concentrație al transportului prin piele (acest efect este de obicei neglijabil).

O piele congestionată are o absorbție superioară deoarece maladia care dă hiperemia modifică bariera cutanată.

Unele substanțe vasodilatatoare – esterii acidului nicotinic măresc permeabilitatea prin modificarea barierei cutanate.

Agenții vasoconstrictori – steroizii topici pot reduce viteza lor de absorbție sau a altor substanțe asociate.

Pielea mai poate interveni și prin asociere cu alți factori.

Substanțele active – influențează gradul de penetrație după administrarea topică prin proprietățile lor fizico-chimice:

- forma și mărimea particulelor;
- solubilitatea;
- coeficientul de partiție (partaj) între faze;
- concentrația sa efectivă.

Activitatea unor substanțe active este afectată:

- de valoarea pH-ului,
- de prezența unor cosolvenți,
- de acțiunea de suprafață,
- de micelizare și
- de formarea de complecși.

Pătrunderea substanțelor active se realizează prin difuziune pasivă, conform legii lui Fick după următoarea ecuație:

$$\frac{dm}{dt} = -D \times \frac{dc}{dx}$$

în care:

$\frac{dm}{dt}$ - este viteza de transfer a substanței medicamentoase pe unitatea de suprafață (respectiv viteza de difuziune a substanței medicamentoase din excipient) este egală cu produsul dintre:

- D – coeficientul de difuziune (difuzibilitatea);
- c – concentrația substanței difuzibile;
- x – distanța parcursă de substanța medicamentoasă.

Semnul „-” înseamnă că fluxul (viteza de difuziune) este în sensul descreșterii concentrației substanței medicamentoase în excipient.

Relația dintre proprietățile termodinamice ale substanței medicamentoase și absorbția cutanată într-un sistem în care vehiculul nu influențează în mod apreciabil funcționarea pielii, a fost propusă de Higuchi:

$$\frac{dm}{dt} = k \times \frac{C}{L} \times D \times A, \text{ în care:}$$

$\frac{dm}{dt}$ - viteza de difuziune a substanţei medicamentoase din excipient sau fluxul substanţei medicamentoase.

Depinde de:

k – coeficientul de partaj al substanţei medicamentoase între excipient şi bariera cutanată;

C – concentraţia substanţei medicamentoase în excipient;

D – difuziunea efectivă medie a substanţei medicamentoase prin barieră sau coeficientul de difuziune (difuzibilitatea);

A – suprafaţa traversată (parcursă) de substanţa medicamentoasă;

L – grosimea stratului barieră.

În cazul membranelor biologice, nu se poate separa valoarea k de valoarea D şi se introduce produsul lor ($P = k \cdot D$) denumit constanta de permeabilitate.

În acest caz:

$$\frac{dm}{dt} = P \times \frac{C}{L} \times A,$$

principalul factor care poate influenţa viteza de difuziune este C – concentraţia substanţei active în vehicul şi aceasta depinde:

1. de solubilitatea sa. Fluxul solventului este proporţional cu gradientul de concentraţie al substanţei medicamentoase prin întreaga barieră.

Ce este gradientul de concentraţie? Este variaţia progresiv descrescând plecând de la un punct maxim al concentraţiei substanţei medicamentoase, deci de la o soluţie saturată.

Pentru a avea flux maxim, este necesar ca soluţia donatorului să fie saturată. O soluţie saturată se obţine prin selectarea concentraţiei optime a substanţei medicamentoase experimentând cu o serie de solvenţi sau asociere de solvenţi, respectiv cu un amestec binar cu proprietăţi de solubilizare corespunzătoare.

Se poate mări concentraţia substanţei active în excipient, dar în acest caz coeficientul de partaj scade; în general, dacă solubilitatea în excipient (în solvent) creşte, creşterea solubilităţii şi coeficientul de partaj pot avea efect contrar în promovarea fluxului.

Nu urmărim să obţinem soluţii suprasaturate, prin urmare, formularea trebuie astfel concepută încât să se obţină o soluţie saturată sau aproape saturată în vehiculul donor.

2. coeficientul de partaj k. Este cel mai important factor care stabileşte fluxul substanţelor active prin membrană (biologică - piele), dacă membrana are rezistenţă mare la difuziune.

Coeficientul de partiţie este cel care determină stabilirea unei concentraţii iniţiale crescute a substanţei difuzibile în primul strat al membranei (stratul cornos).

Bazele cu coeficient de partaj 1 au condiţii maxime de penetrare.

3. concentraţia efectivă. Este gradientul de activitate sau gradientul potenţial chimic, ce determină forţa de difuziune şi nu diferenţa de concentraţie. Conform partiţiei în funcţie de pH numai moleculele neionizate trec rapid prin membrane lipidice. În cazul substanţelor cu caracter de acid sau de baze slabe, care disociază în funcţie de pH şi de valoarea pK_a şi pK_b, numai fracţiunea din moleculele neionizate aflate în preparatul respectiv va determina gradientul efectiv de concentraţie (această fracţiune depinde de pH).

Concentraţia efectivă este influenţată şi de prezenţa de cosolvenţi care pot mări solubilitatea, dar pot micşora coeficientul de partiţie.

În cazul substanţelor cu proprietăţi tensioactive care formează micele, coeficientul de partiţie real este dat de concentraţia monomerului liber, care rămâne de obicei constant. Deoarece micelele care se formează nu au capacitate de penetrare, ele servesc ca rezervor pentru a înlocui monomerul şi a menţine constantă concentraţia acestuia în donor.

Substanţele tensioactive folosite ca adjuvanţi la preparatele topice pot avea efect asupra penetrării, prin micşorarea tensiunii interfaciale la nivelul foliculilor piloşi şi producerea de schimbări în conformaţia proteinelor stratului cornos.

Formarea de complecşi influenţează permeabilitatea similar cu micelizarea. Prin mărirea solubilităţii aparente, coeficientul de partaj aparent al substanţei active se schimbă. De exemplu, o mărire a coeficientului de partaj aparent ce se produce la formarea de complecşi ai cafeinei cu unele substanţe, măreşte absorbţia substanţelor active prin piele.

Principiile active pot interacţiona cu pielea, fie formând legături cu învelişul cutanat, influenţând absorbţia.

Substanţele active care favorizează hidratarea stratului cornos, măresc penetrarea: ele se folosesc în tratarea dermatozelor uscate cu scuame. În acest scop se folosesc factorii naturali de umezire folosiţi în industria cosmetică: acizii graşi liberi, acidul pirolidoncarboxilic, ureea, lactatul de sodiu, potasiu sau calciu sau complexul din zahăr şi proteine.

Efectul hidratant şi cheratolitic al ureei măreşte penetrarea, deci măreşte rezorbţia de steroizi antiinflamatori administraţi topic, alături de uree.

Legarea substanţelor active în piele, în cazul substanţelor fotoprotectoare, unde comportarea pielii este foarte importantă. De asemenea steroizii topici formează depozite în stratul cornos ca şi substanţele care se aplică topic pentru efect sistemic: sisteme transdermale.

Vehiculul – excipientul sau baza de unguent are în special funcţia de diluant al principiilor active, reprezentând o mare proporţie din preparat. Asigură preparatului caracteristicile cerute, consistenţa necesară aplicării topice corespunzătoare, în plus vehiculează substanţele active, favorizând atingerea concentraţiei eficiente la locul de acţiune. Vehiculul poate schimba starea fizică şi permeabilitatea stratului cornos,

în special prin efectul oclusiv, m rind con inutul în umiditate din piele, poate îmbun t i penetrarea substan elor active.

s-a observat c folosind un film plastic, oclusiv în tratamentul topic cu steroizi se m re úte puterea de penetrare de 10 ori.

Dintre bazele de unguent cele mai ocluzive sunt bazele grase anhidre, apoi emulsii A/U úi cu efect mai mic emulsiile U/A.

Pulberile sicative úi lo iunile m resc suprafa a de evaporare úi usuc pielea.

Preparatele care con in umectan i: glicerina, propilenglicolul, polietilenglicolul sau emulgatori care îndep rteaz umiditatea de pe piele au efect contrar celui a úteptat, uscând stratul cornos.

În compozi ia excipien ilor sunt inclu úi agen ii care înlesnesc penetrarea úi când este cazul absorb ia percutanat . Ace útia sunt promotori de absorb ie sau promotorii de penetrare. Ideal ar fi s r spund urm toarelor caracteristici:

¾ s fie iner i farmacologic;
¾ netoxici, neiritan i, nealergici;
¾ s aib ac iune imediat ;
¾ efect previzibil;
¾ dup îndep rtare pielea s - úi recapete proprietatea de barier ;
¾ s nu provoace pierderea fluidelor organismului, a electroli ilor úi a altor materiale endogene;
¾ s fie accepta i din punct de vedere cosmetic;
¾ s aib capacitate bun de etalare cu senza ia pl cut pe piele;
¾ s fie ieftini, inodori, incolori.

S-au folosit cu succes solven ii aprotici D.M.S.O., D.M.F., D.M.A. care accelereaz trecerea apei, coloran ilor, barbituricelor, steroizilor, griseofulvinei, fenilbutazonei, anestezicelor locale, a unor antibiotice úi s ruri cuaternare de amoniu.

Pot m ri rezervele din stratul cornos a unor steroizi topici úi a griseofulvinei.

Folosirea D.M.S.O. a fost întrerupt pentru unele dezavantaje:

- ac iune iritant ,
- miros nepl cut,
- toxicitate.

În privin a toxicit ii aceasta a fost exagerat , întrucât pentru ac iunea penetrant aceasta nu este toxic , iar mirosul nepl cut este datorat unui metabolit – dimetilsulfitul.

Al i agen i de m rire a penetr rii: pirolidonele, STA care m resc penetrarea la nivelul anexelor, ac ioneaz prin reducerea tensiunii interfaciale.

Combina ii ale acidului oleic sau alcoolului oleidic cu propilenglicolul sunt promotori ai penetr rii pentru unele substan e (propilenglicolul ca atare, în concentra ii mici nu are acest rol).

Datorit lipsei de toxicitate úi eficacit ii cel mai bun promotor este apa, aproape toate substan ele p trund mai u úor prin stratul cornos hidratat, decât prin esutul uscat, de aceea orice substan farmacologic inactiv care nu afecteaz

stratul cornos ú m re úe hidratarea acestuia este considerat ca promotor al penetr rii cutanate – factori umectan i naturali, ureea.

Unii acizi gra ú sau esteri ai acizilor gra ú au capacitatea de a vehicula anumite medicamente f cându-le s penetreze în straturile profunde ale epidermului, unde formeaz un adev rat depozit

Hialuroniaza este o substan care poate accentua penetrarea unor medicamente ducând chiar la absorb ia lor

O problem important în cazul unguentele este aceea a afinit ii substan elor active pentru excipient.

Eliberarea substan elor active depinde de solubilitatea ei în excipien i:

- substan ele insolubile sau pu in solubile în baza de unguent (unguente-suspensie) sunt cedate mai u úor;
- când baza de unguent este o emulsie, substan a activ se poarte g si dispersat în mod diferit în fiecare din fazele sistemului în func ie de hidrofilia sau lipofilia sa, influen ând cedarea ú implicit ac iunea terapeutic . Astfel, acidul salicilic suspendat în baze grase are ac iune moderat , în baze emulsie A/U are ac iune cheratolitic intens .

Substan ele active trebuie eliberate rapid din baza de unguent, astfel încât viteza de absorb ie s fie controlat de viteza de difuziune prin stratul cornos.

Un caz deosebit îl reprezint preparatele transdermice, urm rindu-se ca viteza de difuziune din vehicul s fie cea care controleaz absorb ia, iar pielea s ac ioneze numai ca un canal de scurgere, men inând la zero concentra ia substan ei active, penetrând ú trecând rapid în circula ie.

- încorporând sub form de solu ie când substan a este dizolvat , viteza de difuziune din excipient ú biodisponibilitatea se pot modifica prin schimbarea concentra iei ú a coeficientului de difuziune.

Pentru a fi eficiente în ratamentul straturilor profunde ale epidermului ú dermului, trebuie ca substan a activ s fie eliberat corespunz tor din preparate pentru a ajunge la locul de ac iune.

Multe substan e active nu sunt de uz topic, pentru c nu pot str bate stratul cornos. Permeabilitatea se îmbun t eúte folosind promotori de penetrare, prodrogurile utilizate ajungând la receptori cedeaz fragmentul activ farmacologic aceste preparate con in steroizi, AINS, antipurinice ú antihistaminice – pot da reac ii de sensibilizare

Pentru combaterea tumorilor premaligne ú maligne ale pielii este folosit 5-fluorouracilul ú metotrexatul.

Tratamentul sistemic prin absorb ie percutan este greu de realizat pilea s n toas nu permite absorb ia medicamentelor, absorb ia prin piele este lent ú incomplet datorit stratului cornos Substan a medicamentoas se pierde prin sp lare, prin aderarea de lenjerie ú îndep rtarea odat cu scuamele exfoliate

Exist varia ii ale permeabilit ii cutanate în func ie de subiect, vârst , locul ú condi iile aplic rii.

Pe calea percutan   se trateaz   r ul de mi úcare, angina, HTA.

Prin penetra ie prin piele sau penetra ia cutanat   se în elege p trunderea substan ei medicamentoase încorporate în baza de unguent în straturile profunde ale epidermului úi dermului.

Prin absorb ie percutanat   se în elege traversarea pielii úi p trunderea substan elor active în circula ia sistemic   – preparat diadermic

Stratul cornos din celulele cheratinizate este constituit din scleroproteine cu grup ri disulfurice, greu de atacat de acizi, alcooli dilua i, enzime; au rezisten   mare la ac iunea factorilor externi úi la p trunderea substan elor medicamentoase

Lipofilia stratului cornos este accentuat   de un înveli úformat din materii grase din secre ia sebacee pielea fiind considerat   o barier   lipidic   ar rezulta c   permite penetrarea substan elor solubile în gr simi

În realitate, absorb ia gr similor este foarte redus   úi este favorizat   cea a substan elor lipofile care au úi o oarecare hidrofilie astfel stratul cornos absoarbe substan ele amfifile care pot p trunde în straturile profunde úi în circula ia sistemic   epiderma vie este mai pu in eficace, permeabilitatea sa comparându-se cu a altor membrane biologice datorit   permeabilit ii reduse a pielii, o mic   frac iune din substan e este realmente absorbit , deci numai substan ele foarte active pot avea o ac iune general , dup   administrarea topic

Stratul cornos elibereaz   treptat substan ele dând un efect prelungit, substan ele care str bat stratul cornos se pot concentra în straturile mai profunde úi regiunea subcutanat , favorizând ac iunea local   a medicamentelor.

La nivelul aparatului pilo-sebaceu, epiderma este foarte sub ire úi la baza firului de p r se reduce la un singur strat de celule necheratinizate. Acest strat foarte sub ire ar putea fi u úor de traversat de substan ele lipofile, care se amestec   cu sebum, dar spa iul dintre firul de p r úi teac   este foarte îngust úi nu permite penetrarea la nivelul dermului; unele substan e active pot traversa sebumul úi apoi celulele germinative ale glandelor sebacee.

Penetrarea prin glandele sudoripare, este foarte slab . Viteza de absorb ie percutanat   este influen at   de gradul de hidratare al pielii, baza de unguent poate interveni în viteza de penetrare, prin capacitatea de a modifica umiditatea pielii

Nu p trund pân   la nivelul dorit – antireumaticele deriva i de acid salicilic

P trunderea medicamentelor în úi prin piele se poate face pe dou   c i:

1. fie prin pori – pere ii foliculilor pilo úi (transfolicular) úi mai pu in prin glandele sudoripare;

2. transepidermal – str b tând epiderma.

La om predomin   calea tranepidermal   la majoritatea animalelor cea transfolicular .

Medicamentul întâlne úte o prim   barier   format   din stratul de sebum plus transpira ie, bacterii úi celule moarte, un strat neregulat úi discontinuu, cu o grosime de 0,4-10 Pm.

Absorbţia prin anexele pielii – pori ce au o suprafaţă mică, reprezentând 0,1% din toată suprafaţa pielii. Absorbţia este importantă pentru ioni şi molecule mari, polare care străbat greu stratul cornos intact. Pot străbate şi stratul cornos, când este întrerupt datorită eczemelor sau dermatitelor exfoliante.

Calea epidermală permite pătrunderea intercelulară sau transcelulară a moleculelor substanţelor active prin stratul cornos.

Cheratina intracelulară prezintă un mozaic de regiuni polare şi nepolare, în care substanţele se dizolvă şi difuzează după abilitatea lor chimică.

Difuziunea pasivă este guvernată de legi fizico-chimice la care nu participă transportul activ.

Baze de unguent

a) baze de unguent grase – lipofile, anhidre

Au următoarele caracteristici:

- sunt solubile în ulei şi insolubile în apă;
- nu se pot îndepărta prin spălare cu apă – nu sunt lavabile;
- nu pot încorpora apă dacă nu au în compoziţie un component cu proprietăţi emulsive.

Se subîmpart în:

1. lipogeluri;
2. hidrocarburi-geluri;
3. silicongeluri.

1. LIPOGELURILE sunt constituite din grăsimi vegetale sau animale, sau din derivaţi ai acestora şi din ceruri. Grăsimile sunt trigliceride de consistenţă fluidă, moale sau solidă, în funcţie de acizii graşi cu care se face esterificarea.

Conţin şi acizi graşi liberi, fosfatide, sterine, hidrocarburi şi vitamine.

a. grăsimi vegetale:

Uleiurile vegetale fixe care datorită caracterului nesaturat sunt supuse autooxidării. Sunt bine tolerate de piele; pentru a le mări stabilitatea şi consistenţa se pot hidrogena, obţinând produse cu puncte de topire mai ridicate şi mult mai stabile.

Uleiurile hidrogenate au proprietăţi dermatologice asemănătoare axungiei.

Se folosesc ulei de ricin, cocos, arahide, măsline, ulei de floarea-soarelui, soia, sesam, seminţe de bumbac.

b. grăsimi animale:

Axungia – grăsime naturală obţinută prin topirea ţesutului adipos al porcului (grăsimea de pe abdomen - osânza). Are o consistenţă mai mare şi un indice de aciditate mai mic. Este consrâtituită din trigliceride semisolide cu p.t. în jur de 40^0C; poate încorpora până la 15% apă. Are afinitate faţă de grăsimile din piele, cedând substanţele încorporate. Prezintă dezavantajul că rânceze şte uşor şi pentru mărirea stabilităţii se adaugă antioxidanţi: Tinctura Benzoe sau galatul de propil (Adeps suillus benzoinatum şi adeps suillus conservatus).

c. grăsimi de semisinteză:

Sunt rezultate prin esterificarea glicerinei cu acizii graşi obţinuţi prin hidroliza grăsimilor şi a uleiurilor naturale. Prin selectarea anumitor acizi cu o anumită greutate moleculară se obţin gliceride de consistenţă variabilă. Pot fi constituite dintr-un amestec de trigliceride, digliceride şi monogliceride. Acizii graşi fiind lipsiţi de duble legături, gliceridele de semisinteză sunt stabile şi nu se autooxidează.

Sunt produse: inodore, incolore, albe, cu compatibilitate fiziologică corespunzătoare.

d. cerurile:

Sunt produse naturale constituite din esteri ai acizilor graşi şi ai alcoolilor superiori. Pot fi de origine animală (majoritatea) sau vegetală.

Cetaceu – ceara de caşalot alb, de balenă (Physeter macrocephalus) sau spermaceti. Spermacetul este produs obţinut din substanţele grase conţinute în cavitatea pericraniană a balenei.

Compoziţie: palmitat de cetil şi miristat de cetil alături de esteri ai acizilor graşi superiori nesaturaţi. În ultimul timp a fost înlocuit cu palmitat de cetil. Este folosit în unguente medicamentoase şi cosmetice, deoarece conferă un aspect omogen şi lucios.

Lanolina – Cera lanae, Adeps lanae – grăsimea de lână este ceara obţinută din secreţia care impregnează lâna de oaie. Această secreţie conţine trigliceride din glandele sebacee şi ceară provenind din celulele epidermice cheratinizate. Această secreţie este separată de pe lână cu solvenţi, debarasată apoi de trigliceride, rafinată prin neutralizare, decolorare şi dezodorizare.

Este un produs translucid. Proprietăţile sunt foarte diferite: culoare, miros, compoziţie şi alte caracteristici, dependente de procesul tehnologic de obţinere şi purificare.

În F.R. X sunt două monografii:

- lanolina anhidră
- lanolina hidratată 25% apă.

Trebuie să corespundă condiţiilor de calitate din F.R. X:

- punct de picurare,
- indice de aciditate,
- indice de iod – mic, având un număr mic de duble legături,
- indice de peroxid important pentru că alcoolii din lanolină se oxidează uşor,
- indice de apă mare,
- solubilitate în solvenţi organici: eter, cloroform, acetat de etil.

Compoziţie. Din punct de vedere chimic conţine 4 grupe mari de compuşi:

1. hidrocarburi 1% - cea mai mică cantitate;
2. esteri ai acizilor cu alcooli cu p.t. ridicat, în proporţie de 90-95%;
3. acizi graşi liberi
4. alcooli liberi

(3 și 4) în proporţie de 4%.

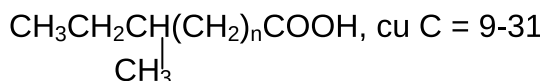
Principalii acizi gra ú liberi sau esterifica i sunt:

¾ acizi normali alifatici cu lungimea lan ului de 10-26 atomi de carbon

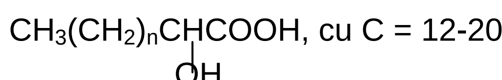


¾ izoacizi $CH_3CH(CH_2)_nCOOH$, cu C = 10-28
CH_3

¾ antiizoacizi



¾ oxiacizi-hidroxiacizi



Dintre alcooli:

9 alcooli alifatici: normali, izoalcooli, anteizoalcooli, dioli;
9 steroli;
9 triterpenici.

Cel mai important fiind colesterolul, apoi dihidrocolesterolul din grupa sterolilor; lanosterolul, agnosterolul ú dihidrolanosterolul din grupa alcoolilor terpenici.

Dezavantajele lanolinei:

i miros persistent,
i aderen prea mare,
i vâscozitate mare,
i reac ii alergice ú sensibilitate la oxidare.

inând cont de aceste lucruri s-a urm rit izolarea componentelor responsabile de ac iunea emulsiv ú îmbun t irea calit ii lanolinei.

A. Cei mai importan i sunt alcoolii de lân care s-au ob inut prin hidroliza lanolinei, reprezentând un amestec de colesterol, dihidrocolesterol – colestanul, agnosterol, lanosterol, precum ú izoalcoolii alifatici ú dioli optic inactivi. Se prezint ca mas solid galben pân la brun deschis, cu consisten friabil , cu fractur str lucitoare, omogen , cu miros asem n tor lanolinei. Insolubili în ap , solubili în solven i organici, apolari. Se dizolv în alcool absolut la fierbere. Sunt folosi i ca emulgatori de tip A/U dar pot stabiliza ú emulsii U/A prin asociere cu emulgatori ce dau emulsii U/A. În F.R. X nu este monografie de alcooli de lân .

B. alte produse ob inute din lanolin

– prin frac ionare s-au ob inut dou produse:

- lanolin lichid – cuprinde frac iunea de esteri ai acizilor ú alcoolilor cu greutate molecular mic . Este fluid ú se nume úte ú ulei de lanolin . Este miscibil cu gr simile, mai pu in lipicioas ca lanolina.
- lanolin ceroas – este alc tuit din esteri cu greutate molecular mare. Are consisten apropiat cerii.

– prin hidrogenare catalitic   se ob ine lanolina hidrogenat   format din alcooli ú acizi satura i rezulta i din transformarea esterilor. Se prezint ca o mas alb , omogen , lipsit de miros ú stabil , având capacitate emulsiv A/U.
– prin esterificarea grup rilor OH libere din lanolina natural se ob ine lanolina acetilat . Este un produs hidrofob, solubil în ulei vegetal ú ulei de parafin . Nu se poate folosi la emulsii A/U, având îns proprietatea de a forma pe piele un film hidrofob, inodor, nelipicios.
– prin alcooliz   se ob ine esterul izpropilic al lanolinei lanolinatul de izopropil   care este inodor, incolor, cu ac iune emolient , plasticizant ú stabilizant a emulsiei A/U.
– prin etoxilare cu oxid de etilen se ob ine lanolina hidrosolubil . Lanolinele etoxilate sunt produse moi, mai pu in vâscoase ca lanolina, emoliente, cu propriet i tensioactive superioare lanolinei. Sunt produse hidrofile, miscibile cu apa ú chiar solubile în ap , dac raportul între oxidul de etilen ú lanolin este de 30:1. Sunt utilizate pentru emulsii U/A, fiind ú plasticizan i ú emolien i.

Ceara de albine este o alt cear utilizat la ob inerea bazelor de unguent. Este o cear alb ob inut prin tratarea cerii galbene care este materia constitutiv a pere ilor fagurilor construi i de albine Apis melifica.

Se tope úe fagurele la 100-120^{0}C pentru a distruge germenii, se filtreaz pentru eliminarea fibrelor vegetale apoi este albit mai ales prin trecere prin argil ú c rbune ú apoi expunere la soare.

Se prezint ca produs alb, cu suprafa a mat , insolubil în ap , par ial solubil în alcool concentrat la cald ú eter. Este complet solubil în uleiuri fixe ú volatile. Are p.t. 61-65^{0}C ú indice de aciditate crescut. Este format din trei tipuri de constituen i:

- hidrocarburi liniare ú saturate cu 27-39 atomi de carbon, în propor ie de 20%;
- esteri de acizi ú alcooli (70%) cu greutate molecular mare – esteri ai acizilor liniari ú satura i cu 14-30 atomi de carbon ú alcooli liniari ú satura i cu 14-30 atomi de carbon;
- o propor ie de 10-20% o reprezint acizii liberi, acizi liniari, satura i cu num r par de atomi de carbon 14-30.

Este utilizat pentru a m ri consisten a bazelor de unguent, favorizând emulsiile A/U. intr în compozi ia cold-cremelor = r coritoare.

2. GELURI DE HIDROCARBURI – sunt baze de unguent hidrofobe. Pot fi:

¾ hidrocarburi minerale: vaselina, uleiul de parafin ú parafina solid :
¾ hidrocarburi animale: perhidroscualen.

Vaselina, parafina ú uleiul de parafin sunt oficinale. Sunt ob inute din reziduurile de la distilarea petrolului brut, care este supus mai întâi distil rii la presiune normal , separându-se gazul, benzina ú petrolul. Apoi reziduul este supus unei noi distil ri sub presiune redus , când separ uleiul de parafin u úor (care este

format din ulei fluid) şi parafina solidă (un ulei de parafină mediu), rămânând un reziduu din care se obţine vaselina.

Vaselina este formată din hidrocarburi saturate, cu consistenţă moale; este obţinută prin purificarea şi înălbirea reziduului obţinut la distilarea petrolului brut. Este constituită dintr-o dispersie mai mult sau mai puţin grosieră de hidrocarburi solide şi lichide. În general conţine hidrocarburi saturate cu 22-35 atomi de carbon, care sunt fie hidrocarburi aciclice, cu lanţ linear sau ramificat, fie hidrocarburi naftenice (hidrocarburi ciclice).

Este mai greu tolerată de piele, putând fi iritantă, nu are afinitate pentru grăsimile pielii, deci nu se adsoarbe, fiind folosită pentru unguente de protecţie, cu acţiune ocluzivă.

Vaselina are structură de gel, format din ace fine cu aspect cristalin, numite trichite, formând o reţea în care este înglobată faza fluidă. Prin încălzire sau sub acţiunea unei forţe mecanice se distruge structura de gel, în repaus aceasta se reface, deci are proprietăţi tixotrope. Nu încorporează apa, cantităţi mici de apă sunt reţinute datorită vâscozităţii, deci este o cvasiemulsionare.

Vaselina artificială, numită şi unguent de parafină, este un amestec de ulei de parafină şi parafină solidă, în proporţie de 1:4 are tendinţa de separare a fazelor.

Uleiul de parafină este un amestec de hidrocarburi aciclice cu lanţ drept sau ramificat sau hidrocarburi naftenice cu greutate moleculară mică. Este un produs fluid prezentând două tipuri:

- uşor, cu densitate mică: Paraffinum perliquidum; - folosit pentru scăderea consistenţei preparatelor.
- greu, gros sau vâscos – cel mai folosit în preparatele dermatologice: Paraffinum subliquidum

Tipul uşor se obţine prin distilare din fracţiunea uşoară, din care se obţine şi parafina prin recristalizare la rece.

Parafina este un amestec de hidrocarburi solide, aciclice, cu lanţ drept, cu 22-35 atomi de carbon, cu p.t. 48-62^{0}C. Este asemănătoare cerii. Parafina este folosită pentru creşterea consistenţei unguentelor.

Plastibaza – este un gel artificial obţinut prin dizolvarea polietilenei cu greutate moleculară mai mică de 20.000 în ulei de parafină la 130^{0}C şi răcire bruscă la 50^{0}C. polietilena este folosită în proporţie de 5% se prinde într-o reţea de forma unui burete care reţine uleiul, rezultând un gel plastic cu proprietăţi superioare vaselinei. Nu-şi modifică consistenţa la variaţii de temperatură sau la asociere cu cantităţi mari de pulbere.

Trebuie bine purificate, pentru a fi bine tolerate de piele.

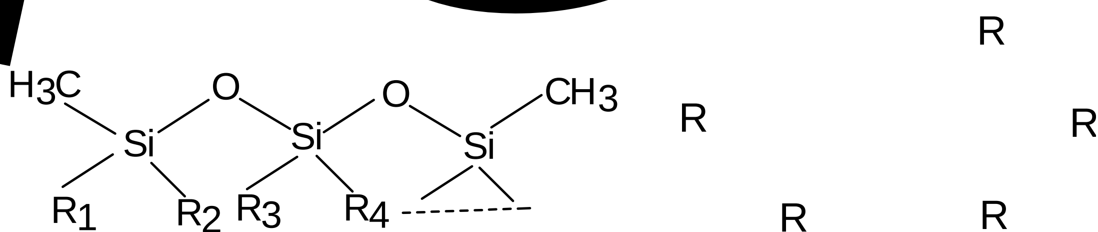
Asocierea vaselinei cu componente emulsive, cum ar fi colesterolul duce la obţinerea vaselinei colesterinate = EUCERINA.

Vaselina împreună cu lanolina formează unguentul simplu.

Eucerina şi unguentul simplu sunt baze grase din categoria bazelor de absorbţie care dau cu apa emulsii A/U.

Perhidroscua[redacted]e ob ine prin hidrogena[redacted]alenului, ob inut de la extrac ia vitaminei [redacted]l de ficat de pe ú te. Di[redacted]de vedere chimic este hexametil (2,6,10,1[redacted]tracosan - 24 atomi[redacted]bon. Este incolor, are densitate mic , este[redacted]lven i organici ú i este[redacted]erat de c tre piele.

3. SILICONO[redacted]drofobe, fiind incluse în [redacted]nt compu ú i organici de [redacted] constituite din lan uri [redacted]xigen, celelalte valen e fiind [redacted]ute de radicalii organici: m[redacted]



Baze de unguent emulsii A/U. Au ca faz intern apa sau o solu ie apoas iar ca faz extern hidrocarburi, gliceride, ceruri, alcooli sau acizi superiori liberi, siliconi, iar pentru a m ri propriet ile emulsive se impune adausul de emulgator. Aceste baze de unguent formulate sub form de vehicule anhidre sunt constituite dintr-o parte lipofil al turi de o component miscibil cu gr simile, cu capacitatea de a da emulsii A/U: lanolin , colesterol, alcooli de lân , steroli acetila i, monostrearat de gliceril, span. Aceste baze emulsioneaz o cantitate mai mic sau mai mare de ap , ú sunt numite baze de absorb ie sau baze poten ial emulsii A/U. Din aceast categorie fac parte:

¾unguentul simplu,
¾unguentul cetilic,
¾unguentul de alcooli de lân anhidru.

Dac la preparare au ap în compozi ie sunt adev rate baze emulsii A/U; de exemplu unguentul de lân hidratat.

Prin aplicare pe piele dau un film similar bazelor de hidrocarburi, cu efect oclusiv, mic ú orând penetrarea apei prin epiderm . Sub form hidratat au o putere de hidratare mai mare, pielea absorbind umiditatea din baza de unguent.

Nu sunt lavabile, au consisten mai bun decât bazele lipofile ú capacitate superioar de penetrare ú cedare a substan elor încorporate. Se amestec cu sebumul. Sunt folosite pentru ac iune superficial ú tratarea stratului cornos – hidratarea acestuia.

Cele care au cear în compozi ie sunt denumite „cold-creme”; la aplicare dau o senza ie r coritoare pe piele.

Baze de unguent emulsii U/A. Au compozi ie variat ú sunt mai frecvent folosite.

Se prezint ca baze anhidre sau hidratate. Cele anhidre sunt alc tuite din faza lipofil având emulgatori care în prezen a apei dau emulsii U/A, reparatele fiind lavabile – autoemulsionmabili. De exemplu în F.R. X unguentul emulgator.

Emulgatorii cei mai folosi i sunt cerurile Lanette – amestecuri de emulgaori.

Alcoolul cetilstearilic emulgator este format din alcool cetilstearilic ú cetilstearilsulfat de sodiu ú d emulsii de tip U/A; intr în compozi ia unguentului emulgator, al turi de ulei de parafin ú

În timpul preparării unguentelor trebuie să se regleze temperatura. În afara amestecătoarelor tip mixer se folosesc amestecătoare cu elice, care asigură obținerea de unguente omogene.

Sunt folosite dispozitive mai perfecționate – omogenizatoare tip filieră pentru unguentele-emulsii. Acestea au un dispozitiv cu un piston care lucrează sub presiune şi forțează unguentul să treacă prin orificii fine, mori coloidale pentru unguentele-suspensii, care dau randament mare, dar se încălzesc. Se mai folosesc mori cu valțuri dar dau randament mic.

Ambalarea unguentelor – în cutii de material plastic, uşoare, ieftine, care asigură o păstrare satisfăcătoare. Conservarea este mai bună în borcane de sticlă sau de porțelan, de formă cilindrică, cu deschidere largă, pentru a favoriza prelevarea şi capac închis prin înşurubare. Unguentul trebuie introdus uniform, fără goluri de aer, netezit la suprafață, recipientele trebuie să fie cât mai bine umplute, bine închise şi acoperite cu un disc de hârtie impermeabilă pentru grăsimi.

Materiile plastice sunt indicate pentru păstrarea limitată câteva săptămâni. Unele substanțe active reacționează cu materiile plastice ex: salicilatul de metil, uleiurile esențiale, gudroanele, precipitatul alb de mercur.

Cutiile de bachelită reacționează cu unele componente sau pot ceda unele componente în preparat.. în industrie se folosesc tuburi din metale sau material plastic, care sunt prevăzute cu o canulă şi un orificiu, prin care iese unguentul prin apăsare. Peretele tubului nu este elastic, rămâne deformat şi nu permite retracția unguentului şi intrarea aerului. Tuburile din materiale plastice revin la forma inițială după presare, permițând intrarea aerului, fiind greu de prelevat ultimele doze.

Tuburile metalice sunt confecționate din aluminiu sau staniu şi sunt lăcuite la interior; mai rar se foloseşte plumbul căptuşit cu staniu sau aluminiu; cel mai ieftin este aluminiu; staniu este cel mai scump.

Umplerea tuburilor se face cu maşini speciale, pe la partea inferioară, până se elimină tot aerul, apoi se pliază terminația bazală, urmată apoi de sudare, astuparea orificiului cu capac plat urmată de etichetare. Uneori la bază se ştanțează şarja. Tuburile sunt introduse în cutii de carton.

18.5. Controlul unguentelor

Organoleptic, determinarea pH-ului, probe reologice, capacitatea de încorporare a apei, control chimic, determinarea toleranței cutanate, controlul variației în greutate, controlul sterilizării pentru preparatele care trebuie să fie sterile.

C*ontrolul organoleptic*: omogenitate, culoare şi miros caracteristic componentelor. Omogenitatea se controlează prin întinderea unguentului pe o placă şi observarea cu lupa. Se determină mărimea particulelor pentru unguentele suspensii (obişnuite şi oftalmice).

Determinarea pH-ului se realizează potențiometric, în fază apoasă şi trebuie să fie cuprins între 4,5-8,5.

În cazul unguentelor-emulsii se separă fazele, se agită la cald faza grasă cu o porţiune de apă, se filtrează şi apoi se face determinarea. În cazul celor hidrosolubile se dizolvă şi se determină.

pH-ul este important pentru stabilitatea sistemului dispers al emulsiei, stabilitatea substanţelor active, vâscozitatea gelurilor influenţând activitatea conservanţilor, pH-ul pielii pe care-l poate modifica.

Probele reologice care determină consistenţa unguentelor sunt greu de apreciat, pentru cî derivă dintr-un complex de proprietăţi ale componentelor: compoziţie chimică, forma şi mărimea moleculelor, forţele de adeziune intermoleculare, elasticitatea.

Pentru a aprecia consistenţa unguentelor sunt patru tipuri de probe reologice:

- probe de viscozitate,
- probe de penetraţie,
- probe de întindere,
- probe de elasticitate.

Determinarea vâscozităţii. Unguentele sunt corpuri plastice şi tixotrope, vâscozitatea modificându-se dependent de temperatură şi forţele de forfecare aplicate. Se folosesc vâscozimetre rotaţionale, cu cilindri concentrici. Cilindrul interior se roteşte cu viteze variate, supunând materialul la diverse forţe de forfecare. Fiecare vâscozimetru este dotat cu mai mulţi cilindrii, corespunzător diverselor vâscozităţi.

Determinarea penetraţiei stabileşte duritatea preparatului. Măsurătorile penetrometrice stabilesc gradul de consistenţă a unguentului după adâncimea la care pătrunde un corp cu greutate determinată. Se citeşte pe cadran distanţa la care a pătruns conul în unguent, după o anumită perioadă de timp.

Probe pentru determinarea capacităţii de întindere – produsul testat este supus unor forţe asemănătoare celor aplicate în momentul întinderii unguentului pe piele.

Determinarea plasticităţii care uneori se confundă cu capacitatea de întindere. Se foloseşte dispozitivul Ofeda şi Arbussa, alcătuit din 2 plăci de sticlă de anumite dimensiuni, aplicând pe placa inferioară o anumită cantitate de unguent, peste care se suprapune placa superioară, şi se măsoară suprafaţa de întindere. Se pun apoi diverse greutăţi şi se fac citirile după fiecare greutate, determinându-se suprafeţele de întindere. Se obţin date numerice, care permit aprecierea valorilor orientative ale plasticităţii unguentelor.

Pentru bazele de unguent-emulsii de determină *capacitatea de absorbţie a apei*.

Pentru aceasta se determină *indicele de apă* reprezintă cantitatea cea mai mare de apă exprimată în grame, care este reţinută de 100 g bază de unguent anhidră la 20^0C.

Capacitatea de reținere a apei în timpul păstrării impune un repaus de 24 de ore, excesul de apă fiind îndepărtat, determinându-se astfel capacitatea de reținere la stocare.

Unguentele rețin mai uşor apa, mai greu soluțiile apoase.

Controlul chimic priveşte identificarea şi dozarea substanțelor active, erorile ± sunt în funcție de concentrația în preparat.

Caracterizarea bazelor de unguent grase se face prin determinarea *indicelui de aciditate, de saponificare şi peroxid.*

Variațiile în greutate față de valoarea declarată sunt în funcție de cantitatea de preparat. Sunt admise variații mai mari pentru preparatele obținute în farmacie, față de cele industriale.

Pentru preparatele industriale o probă aparte privind:

- *controlul capacității de extrudere* – capacitatea de expulzare din tub prin presare, dependent de consistență şi omogenitate;
- *includerea de aer în preparat*;
- *controlul închiderii tuburilor*.

Determinarea toleranței cutanate în special în faza de experimentare a unor baze de unguente noi sau noi unguente medicamentoase prin **testul de acantoză**.

La anumite solicitări externe sau prin frecare, epidermul se lățeşte prin mărirea stratului de celule în formă de spini. Se folosesc cobai pe pilea cărora se aplică prin masare zilnică, timp de 10 zile, preparatul testat. Pe partea opusă se masează pielea fără unguent.

După 10 zile se prelevează pielea şi se urmăreşte la microscop, observându-se modificările histologice ale acesteia.

Testul de acantoză reprezintă raportul între grosimea pielii tratate şi grosimea pielii netratate. Ideal acest raport are valoarea 1; între 2-4 indică o acantoză pronunțată, cu toleranță mică, iar peste 5 o acantoză puternică.

Este bine ca acest factor de acantoză să aibă valoarea până la 1,5.

Sterilitatea unguentelor trebuie controlată pentru unguentele care urmează a fi aplicate pe plăgi deschise, arsuri, pielea sugarilor şi pentru unguentele oftalmice.

18.6. Conservarea unguentelor

Conservarea unguentelor se face în recipiente bine închise, la 20^0C. În timpul păstrării se pot produce fie *modificări fizice*, desfacerea unguentelor-emulsii, desfacerea unguentelor-geluri, formarea de grunji în unguentele-suspensii, modificarea pH-ului, impurificarea cu particule străine din materialul de ambalaj sau *modificări chimcie* prin oxidarea bazelor de unguent grase – râncezire, fiind mai accentuată când unguentele conțin şi apă, deoarece în timpul emulsionării se introduce şi aer care împreună cu apa grăbeşte râncezirea.

Se adaugă antioxidanți: substanțe lipofile α-tocferol, esterii acidului galic – nipaesterii B.H.A., B.H.T.

Aceştia trebuie să fie:

- eficienți la concentrații mici,
- neiritanți, nesensibilizanți,
- lipsiți de acțiune farmacologică proprie,
- eficienți la valori mari de pH,
- inerți chimic,
- nevolatili.

Pot grăbi descompunerea substanțelor active din unguente afectând acțiunea terapeutică sau revenind iritante.

Invadarea cu microorganisme când bazele de unguent conțin produşi naturali – carbohidrați sau proteine, sau chiar râncezirea creează condiții favorabile unor microorganisme saprofite, care devin patogene în cazul în care organismul este slăbit.

Chiar şi pentru unguentele nesterile, nu trebuie să aibă o încărcătură microbiană peste anumite limite (Pseudomonas), care poate proveni de la materia primă, apă, echipamentul de la preparare, materialul de ambalaj, condiții de lucru şi lipsa de igienă a personalului.

Trebuie să se respecte regulile de bună practică de fabricație (GMP).

Nu există conservant antimicrobian universal, trebuie ales cel compatibil cu componentele: stabil la încălzire, să asigure păstrare îndelungată şi tolerabilitate, să fie neiritant, netoxic, nesensibilizant.

Capitolul XIX

SUPOZITOARE

19.1. Generalități

Potrivit F.R. X, supozitoarele sunt definite ca preparate farmaceutice solide, care conțin doze unitare din una sau mai multe substanțe active, destinate administrării pe cale rectală, vaginală sau uretrală. Sunt incluse în aceeaşi monografie.

Tendința de a le trata împreună a apărut în literatură datorită modului de preparare asemănător şi faptului că la obținerea lor sunt folosiți aceeaşi excipienți, cu diferențieri nete din punctul de vedere al utilizării şi modului de acțiune (sistemic - local) atrăgând modificări în formulare, mod de dozare şi forma acestor preparate.

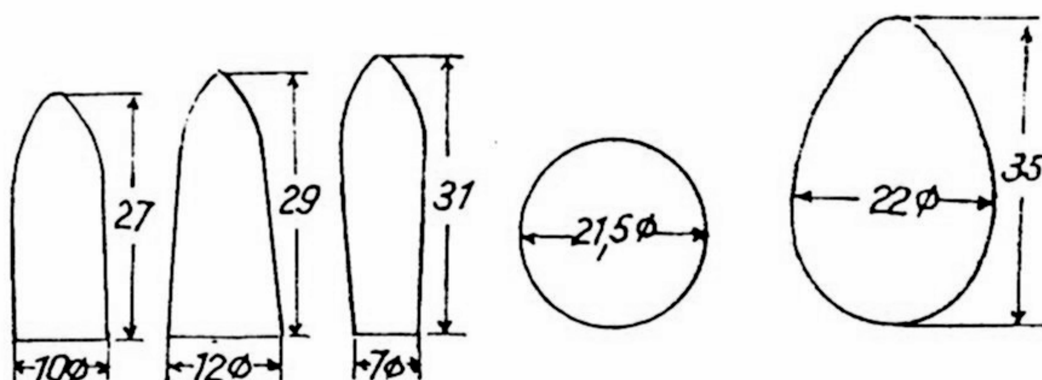


Fig.nr. 49. Tipuri de supozitoare

<table>
<tr><td colspan="3">Supozitoare rectale</td><td colspan="2">Supozitoare vaginale</td></tr>
<tr><td colspan="3">formă</td><td rowspan="2">ovul</td><td rowspan="2">globul</td></tr>
<tr><td>conică</td><td>cilindrică</td><td>de torpilă</td></tr>
</table>

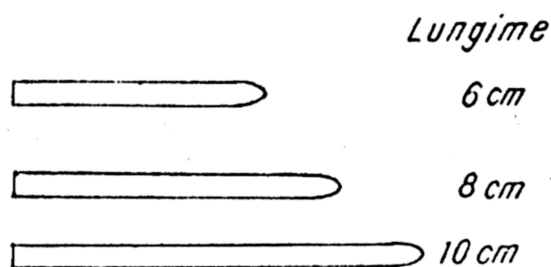
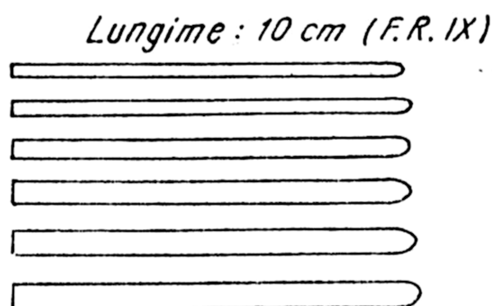


Fig.nr.50. Supozitoare uretrale



După unii autori sunt considerate supozitoare toate preparatele de formă, consistență şi dimensiuni potrivite, destinate a fi introduse în cavitățile organismului, excluzând pe cea bucală, pentru a exercita o acțiune terapeutică (în această categorie intră şi preparatele pentru nas, urechi şi comprimatele administrate intravaginal şi care împreună cu ovulele se numesc pesarii).

Denumirea folosită, mai ales pentru supozitoarele rectale, provine de la cuvântul „supponere – a pune în loc, a înlocui" amintind de utilizarea supozitoarele în locul clismelor pentru acțiunea purgativă.

Supozitoarele rectale sunt forme farmaceutice solide, cilindrice, conice sau formă de torpilă cu lungime, diametru şi greutate variabilă: 1-2 g pentru copii, 2-3 g pentru adulți, limita maximă fiind de 4 g.

Istoric. Sunt forme farmaceutice vechi, folosite din antichitate, în prescripțiile medicilor greci şi evrei (Hipocrate). Inițial au fost formate dintr-un corp inert confecționat din metale, corn, rădăcină sau tulpina, acoperit cu substanță activă folosite pentru acțiunea purgativă.

Începând din secolul XIX apar sub forma actuală, fiind înscrise în farmacopee ca amestecuri de substanțe active şi excipient.

- în F.R. ed. I apar supozitoare din unt de cacao numite cepşoare, folosite în constipație, acționând mecanic ca lubrifiant;
- în F.R. IV apare monografie de generalități privind supozitoarele şi globulele;
- în ediția V sunt introduse bujiurile;
- în ediția VI apar separat;
- ediția VII elimină monografia de bujiuri;
- începând cu ediția VIII toate trei formele sunt incluse într-o singură monografie.

Au fost folosite mult timp numai pentru acțiunea locală, în prezent sunt folosite şi pentru acțiunea generală, calea rectală fiind o cale la fel de importantă ca şi cea orală sau parenterală.

Pentru acțiunea locală sunt folosite în principal pentru reducerea durerii şi stării de iritare provocată de hemoroizi sau pentru combaterea infecțiilor locale.

Conțin substanțe:

- ✓ astringente,
- ✓ antiseptice locale,
- ✓ vaso-constrictoare,
- ✓ antiinflamatoare,
- ✓ precum şi agenți de calmare şi protecție; în această categorie sunt incluse şi cele cu acțiune laxativă.

Avantaje - administrarea rectală pentru o acțiune sistemică este indicată când pacientul nu poate lua medicamente pe cale orală:

- datorită stării de vomă sau a unor tulburări gastro-intestinale,
- după intervenții chirurgicale la nivelul tubului digestiv,
- pacientul nu poate înghiți (este în comă),
- substanțele active au acțiune iritantă asupra mucoasei gastrice,
- substanțele active administrate oral sunt inactivate fie de sucurile gastro-intestinale (enzime, pH gastric) sau la trecerea prin ficat (efectul primului pasaj hepatic),
- când pacienții au tulburări de deglutiție (de înghițire): copii şi bătrânii,
- bolnavii cu sensibilitate deosebită pentru gustul neplăcut al unor medicamente,
- pentru medicamentele care sub formă de comprimate ar tenta la sinucideri – barbiturice.

Dezavantaje

- tendința de repulsie – pentru acest mod de administrare, dependent de tradiția, astfel America respinge acest mod de administrare în timp ce Europa admite administrarea rectală,
- adsorbția este uneori lentă şi incompletă, dând variații în efectul terapeutic,
- pacientul trebuie să stea culcat la administrare,
- la administrarea repetată pot apare efecte secundare nedorite – iritații ale rectului,
- din punct de vedere tehnologic apar probleme la realizarea pe cale industrială,
- conservarea este mai dificilă, în special la variații de temperatură.

Deşi această cale de administrare nu este de elecție, sunt situații când poate prezenta avantaje pentru pacient.

Biodisponibilitatea substanțelor active administrate pe această cale depinde de factorii fiziologici care influențează absorbția din rect, precum şi de factorii tehnologici legați de formulare şi preparare: substanțe active, excipienți, adjuvanți.

Pentru a înțelege cum are loc absorbția medicamentelor, deci biodisponibilitatea este necesar să cunoaştem câteva date despre anatomia şi fiziologia rectului.

Supozitoarele rectale sunt introduse prin anus şi ajung în partea cea mai de jos a intestinului gros, în rect.

Din punct de vedere anatomic rectul este partea terminală a colonului formând ultimii 10-15 cm din tubul intestinal.

Rectul este format din: canal rectal şi ampula rectală.

Ampula formează 80% din rect, 20% rectul fiind despărțit de mediul extern prin muşchiul circular, fără vilozități, peretele rectal fiind format dintr-un epiteliu unistratificat, alcătuit din celule cilindrice şi celule în formă de cupă, care secretă mucus. Volumul total de mucus este estimat la aproximativ 3 ml şi este răspândit pe toată suprafața peretelui rectal – 300 cm^2 deci stratul de mucus pe suprafața mucoasei rectale are o grosime de 100 µm. Mucusul rectal are capacitate de tamponare mică şi un pH de aproximativ 7,5. în condiții normale rectul este gol şi umplerea lui provoacă efectul de defecație aflat normal sub control.

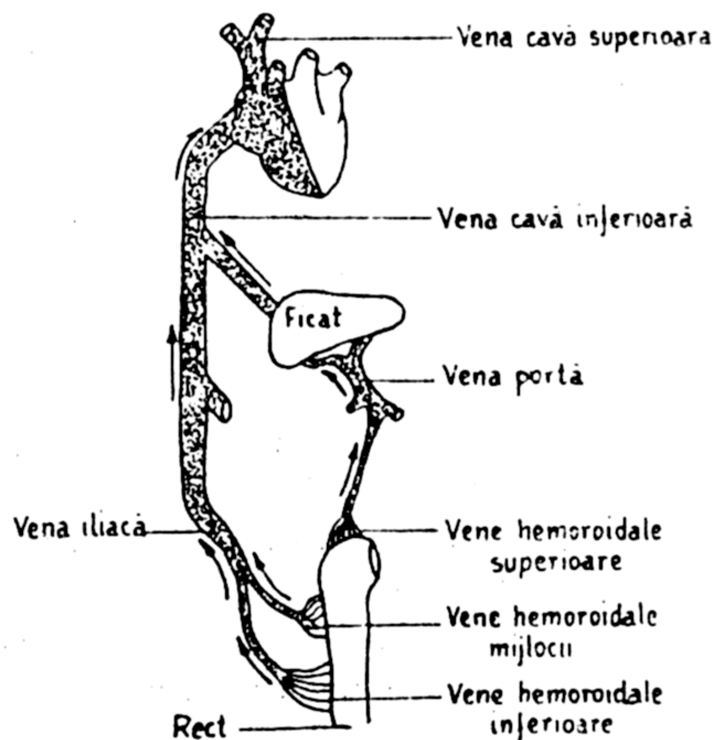


Fig.nr.51. Drumul parcurs de substanța medicamentoasă după administrarea rectală

Absorbția substanțelor medicamentoase din rect pentru realizarea efectului general este influențată de irigarea acestui organ, în special de drenarea venoasă.

La nivelul rectului ajung trei vene separate:

- vena hemoroidală inferioară,
- vena hemoroidală mediană,
- vena hemoroidală superioară.

Venele hemoroidale inferioară şi mediană se scurg în venele iliace, apoi în vena cavă inferioară, trecând apoi în circuitul sistemic. Vena hemoroidală superioară se varsă în vena portă şi ajunge în ficat.

La nivelul ficatului medicamentele sunt parțial metabolizate – inactivate, deci biodisponibilitatea medicamentelor nu este de 100% ci mai mică.

Se poate evita efectul primului pasaj hepatic prin introducerea supozitoarelor în partea cea mai de jos a rectului, pe ultimii 5-6 cm, dar acest lucru nu poate fi garantat, deoarece medicamentul nu rămâne în zona sfincterului anal, fiind propulsat în intestin, pe baza activității sfincterului.

Cam 80% din substanțele active trec în circuitul sistemic şi 20% ajung la nivelul ficatului.

Comparativ cu rezorbția pe cale orală, biodisponibilitatea este mai mare pe care rectală, deoarece substanțele active administrate oral trec prin ficat.

După administrare pe cale rectală, dependent de caracteristicile excipientului, supozitoarele:

- fie se dizolvă în fluidul rectal, dacă excipientul este hidrosolubil,

- fie se vor topi pe mucoasa rectală la 37^0C dacă excipientul este liposolubil.

Deoarece volumul de mucus este mic, dizolvarea este dificilă, necesitând un exces de apă.

Datorită efectului osmotic al excipientului, apa este atrasă din vasele sanguine sau lichidul interstițial dând o senzație de jenă, fiind preferați de excipienții care eliberează substanțele active după topire – excipienți graşi.

Indiferent de tipul de excipient substanța activă dizolvată în supozitor, după topire sau dizolvare, va difuza spre mucoasa rectală prin stratul mucos, urmând să fie absorbită.

Substanța activă suspendată, va trebui, după topire sau dizolvare să fie eliberată, fie datorită gravitației, fie motilității intestinale, urmând faza de dizolvare în fluidul rectal, moleculele vor difuza prin stratul mucos, apoi prin mucoasa rectală şi va fi apoi absorbită în circuitul sanguin.

Absorbția este un proces de difuziune pasivă – ca la toate nivelele tubului digestiv.

Factorii fiziologici care influențează absorbția rectală:

1. cantitatea de lichid disponibil la nivelul rectului,
2. proprietățile mucusului rectal,
3. conținutul rectal,
4. motilitatea peretelui intestinal.

În condiții nefiziologice se poate mări cantitatea de lichid, fie prin atracție osmotică a excipientului, fie în stare de diaree.

1. cantitatea de lichid disponibil la nivelul rectului – 3 ml mucus – ridică probleme pentru substanțele care au o foarte mică solubilitate ex.: fenitoina,

2. proprietățile mucusului rectal – compoziția, vâscozitatea, tensiunea superficială sunt necunoscute, fiind estimate din datele obținute asupra fluidului de la alte nivele ale tubului digestiv pot avea o influență asupra absorbției.

3. conținutul rectal - rectul este de obicei gol, materiile fecale fiind expulzate sau transportate înapoi în colon, dependent de controlul voluntar al sfincterului rectal.

Rectul poate exercita o presiune asupra supozitorului cu 2 feluri de consecințe prin 2 mecanisme diferite:

- organele abdominale presează pe rect, când organismul este în poziție verticală, stimulând răspândirea mase dizolvate sau topite a supozitorului şi absorbția.

- motilitatea muşchiului rectal prin unde de contracție din peretele colonului în direcție caudală – spre exterior, care împreună cu rezidiile alimentare din colon, duce la expulzare.

Biodisponibilitatea depinde şi de particularitățile individuale – de gradul de anastomozare a venelor hemoroidale.

Circulația limfatică de la acest nivel este mai lentă şi mai mică, şi joacă rol în abrobția pe cale limfatică.

Starea membranei rectale, intactă – acționează ca o peliculă, fiind o barieră la trecerea liberă a substanțelor.

Factorii tehnologici care influențează absorbția.

Un rol important în cedarea substanțelor active îl are solubilitatea substanțelor active în excipienți.

Dacă substanța are afinitate pentru excipient deci se va afla în proporție mare, sau total dizolvată în excipient, cedarea în fluidul rectal va fi lentă.

O oarecare solubilitate este necesar pentru penetrarea prin membrana rectală. Pentru a grăbi viteza de eliberare (cedare) – care este pasul hotărâtor în absorbția substanțelor solubile în excipient, se recomandă ca pentru substanțele hidrosolubile să se aleagă un excipient liposolubil, iar pentru cele solubile în grăsimi un excipient hidrosolubil. Dacă substanțele active au solubilitate mică în apă sau grăsimi se recomandă utilizarea substanțelor active aduse la grad de diviziune cât mai mic – micronizarea lor, grăbind astfel viteza de dizolvare, în cantitatea mică de fluid rectal, deoarece pentru acestea viteza de dizolvare este pasul hotărâtor în viteza de absorbție.

Dacă substanța activă este solubilă în apă o încorporăm în excipient gras şi invers - pasul hotărâtor în viteza de cedare din excipient.

Cea mai lentă viteză de cedare apare la supozitoarele în care substanțele active sunt încorporate sub formă de soluție în faza internă a unei emulsii A/U.

Transferul moleculelor de substanță activă va fi lent, acestea trebuind să străbată învelişul lipidic

Pentru o cedare rapidă se preferă dispersarea substanțelor solubile în apă sub formă de suspensie în excipient gras.

Dimensiunea particulelor de substanță solidă dispersată are importanță din punct de vedere tehnologic, pentru realizarea de supozitoare omogene şi din punct de vedere al biodisponibilității dar şi tehnologic.

Pentru evitarea sedimentării particulelor solide în excipientul fluid particulele trebuie să fie sub 150 μm.

Cel mai uşor suportate sunt particulele sub 50 μm, care nu dau iritații şi au viteza de dizolvare mai mare – se recomandă deci micronizarea.

Trebuie evitată tendința de aglomerare a particulelor datorită creşterii forței de atracție Van der Waals, produsă în timpul mărunțirii.

Nu necesită mărunțire substanțele solubile în apă. Particulele cu dimensiuni mai mari au dat nivele sanguine mai înalte decât cele cu dimensiuni mai mici (să fie între 50-100 μm).

Particulele mai mici de 5 μm nu asigură transportul prin vehicul topic, iar cele mai mari de 100 μm riscă să sedimenteze.

Densitatea particulelor dispersate în excipient influențează capacitatea de etalare a excipientului topit pe o suprafață mai mare. Când densitatea depăşeşte o anumită valoare – pentru pulberi grele, dense la cele organice sub 150 μm, densitatea influențează puțin capacitatea de cedare.

Concentrația substanțelor active în excipient influențează viteza de absorbție, depinzând de doza necesară pentru efectul terapeutic, fiind egală sau o dată şi jumătate față de cea orală.

Cu cât concentrația este mai mare cu atât rezorbția este mai crescută. Cantitatea prea mare influențează omogenitatea preparatului prin tendința de aglomerare, depinzând de dimensiunea particulelor şi adjuvanții folosiți. De asemenea concentrația crescută poate mări vâscozitatea masei de supozitor care poate îngreuna turnarea în forme şi întârzia etalarea excipientului pe mucoasa rectală.

Agenții de îngroşare măresc vâscozitatea: dioxidul de siliciu coloidal, monostearatul de aluminiu în concentrație 1-2% în masa de excipient creează un sistem asemănător unui gel şi micşorează viteza de cedare a substanțelor active.

Alte substanțe adăugate micşorează vâscozitatea ex.: lecitina favorizează etalarea, ca urmare a micşorării vâscozității.

Substanțele tensioactive utilizate ca agenți de umectare pot influența cedarea. Astfel, favorizând capacitatea de întindere a masei topite pe mucoasa rectală, favorizează rezorbția legat şi de motilitatea intestinală.

Dacă substanțele tensioactive favorizează formarea emulsiilor A/U ele micşorează biodisponibilitatea pentru că micşorează viteza de cedare din excipient.

19.2. Formularea supozitoarelor

Supozitoarele sunt alcătuite dintr-un vehicul sau excipient în care este încorporată substanța activă (una sau mai multe) alături de care se află uneori substanțe auxiliare.

Conținutul în substanțe active variază în limite largi 0,1-40%.

Cea mai mare parte este constituită din excipient care dă forma supozitorului şi asigură eliberarea substanțelor active.

Excipienții se împart în 2 mari clase:

1. graşi – de obicei gliceride ale acizilor graşi superiori;
2. hidrosolubili – geluri de macromolecule, geluri de P.E.G.,

mai există şi o a treia grupă importantă:

3. excipienți autoemulsionabili sau hidrodispersabili.

Caracteristicile excipienților:

- să se dizolve sau să se topească după inserție în cavitatea respectivă pentru eliberarea rapidă şi integrală a substanțelor active încorporate;
- excipienții graşi să aibă p.t. sub 36-37^{0}C – noaptea temperatura corpului este de 36^{0}C;
- în timpul solidificării să aibă o contracție de volum corespunzătoare, care să permită scoaterea din forme, neimpunându-se lubrifierea acestora; în caz contrar formele vor trebui gresate cu un lichid nemiscibil cu excipientul;
- vâscozitatea masei topite trebuie să fie corespunzătoare pentru a se asigura în timpul preparării o curgere uniformă în tipare, omogenitatea masei şi etalarea pe mucoasa rectală;
- să fie stabili din punct de vedere fizic, chimic şi microbiologic, atât în timpul păstrării ca materii prime, precum şi după preparare;
- să nu prezinte incompatibilități cu substanțele active sau alte substanțe asociate;
- inocuitatea şi buna toleranță pe mucoasa rectală;
- să se preteze la cât mai multe metode de preparare: modelare manuală, presare, topire şi turnare în forme;
- să confere preparatelor o rezistență mecanică satisfăcătoare.

19.2.1. Excipienții graşi

Sunt, de regulă, trigliceride naturale sau derivați ai acizilor modificați prin sinteză parțială sau produse de sinteză.

Untul de cacao (oleum cacao, butirum cacao) – este cel mai cunoscut. Se obține prin presarea la cald a semințelor decorticate şi torefiate de Theobroma cacao.

Mult timp untul de cacao a fost singurul excipient utilizat pentru supozitoare. Abia după al II-lea război mondial au apărut produse de semisinteză sau sinteză ca urmare a aprovizionării deficitare cu unt de cacao.

Din punct de vedere chimic untul de cacao, conține trigliceride ale acidului palmitic, stearic şi oleic – palmitooleostearina 39% şi oleodistearina 27%.

Se prezintă sub formă de bloc sau calup rectangular, de consistență dură, cu spărtură ceroasă, alb-gălbui, cu miros plăcut şi gust dulceag.

Trebuie să corespundă prevederilor din F.R. X: p.t., indice de refracție, indice de aciditate, indice de iod, indice de saponificare.

Avantaje:

- duritate satisfăcătoare la temperatura camerei, care permite manipularea uşoară,
- zona de ramolisment destul de scurtă, care permite prelucrarea uşoară,
- p.t. apropiat de temperatura corpului care asigură fluidificarea în rect şi eliberarea substanțelor active (sub 35^0C),
- inert din punct de vedere fiziologic,
- încorporează multe substanțe active cu care este compatibil,
- se pretează la cele 3 metode de preparare, dar evitând supraîncălzirea la topire şi turnare.

Dezavantaje:

✓ gliceridele pot exista în cele trei forme cristaline: α, β, $\beta^{'}$, γ. Forma β este forma stabilă care se topeşte la 32-35^0C. Formele $\beta^{'}$şi γ se obțin atunci când untul de cacao este încălzit peste 37^0C când apare fenomenul de supratopire. Pentru evitarea acestor forme metastabile, nu trebuie să depăşim temperatura de 37^0C la încălzirea amestecului. Formele metastabile au puncte de solidificare mai scăzute. Aceste forme după un repaus de 2-3 zile trec în forma β;

✓ are contracție mică de volum la răcire, supozitoarele se lipesc de matriță, fiind necesară gresarea formelor;

✓ datorită cantității mari de acid oleic, cu duble legături, conservarea este dificilă, la aer şi la lumină devine alb, râncezeşte lent, autooxidarea fiind mai rapidă când este mărunțit, de aceea se păstrează în bloc;

✓ nu se pot încorpora soluții apoase, neavând capacitate de emulsionare, necesitând agenți de emulsionare;

✓ se poate micşora punctul de solidificare , prin asociere cu diverse substanțe solubile: cloral hidrat, fenol, camfor. În astfel de cazuri se adaugă untului de cacao diverse proporții de ceară, cetaceu, alcool cetilic, care măresc p.t.;

✓ preț de cost ridicat – astăzi este înlocuit de produse de semisinteză sau sinteză utilizând uleiuri sau grăsimi comestibile, în special uleiuri vegetale.

Uleiurile hidrogenate – se obțin din uleiuri naturale, dirijând gradul de hidrogenare pentru a rezulta produse de consistență ceroasă, cu p.t. 33-37^{0}C.

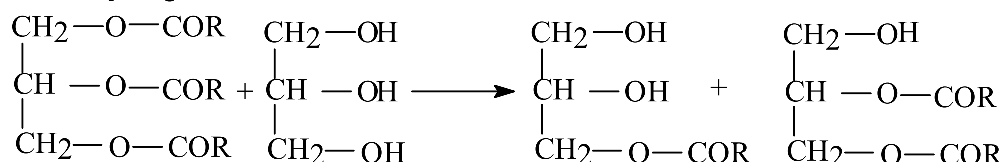
Prezintă în mare avantajele untului de caca, având o sensibilitate mai mică la oxidare, fiind eliminate dublele legături ale acidului oleic. Nu au capacitate de emulsionare.

Provin din uleiul de arahide hidrogenat şi uleiul din sâmburi de palmier, Lipex cremao obținute prin fracționare selectivă cu solvenți corespunzători şi hidrogenare.

Gliceridele de semisinteză reprezintă un alt grup de excipienți utilizați la prepararea supozitoarelor. Sunt amestecuri de trigliceride ale acizilor graşi saturați, cu 12-18 atomi de carbon (chiar 10-18 atomi de carbon), alături de proporții variabile de mono şi digliceride ale acizilor graşi, cunoscute sub denumirea de Adeps solidus.

Se obțin prin două procedee:

a. gliceroliza unui ulei hidrogenat, tratat la cald cu un catalizator alcalin – metilat de sodiu, plus 2-3% glicerină. O parte din gliceride sunt alcoolizate de către glicerină, dând mono şi digliceride:



b. are loc hidroliza uleiului vegetal, apoi hidrogenarea acizilor graşi rezultați şi reesterificarea dirijată cu glicerină la cald. Prin modificări controlate ale procesului tehnologic, realizăm amestecuri de mono-, di- şi trigliceride ale acizilor graşi saturați.

Aceste produse sunt cunoscute sub diverse nume depuse (denumiri comerciale): masa Estarinum – Estaram, baze de supozitoare Witepsol, Suppocire, Suppoweis, Lassupol.

Fabricile realizează tipuri diferite, grupate în serii, diferențiate prin anumite proprietăți care le fac recomandbile pentru realizarea anumitor formulări de supozitoare.

Avantaje:

- au procent foarte mic de acizi graşi nesaturați,
- sunt greu oxidabili,
- au mai puțini acizi graşi cu greutate moleculară mică,
- sunt lipsiți de aldehide, cetone şi peroxizi,
- sunt conservabile pe o perioadă de mai mulți ani, chiar la temperatură ridicată,
- cele care au p.t. scăzute se folosesc pentru supozitoare cu acțiune locală, iar cele cu p.t. ridicate se utilizează pentru încorporarea substanțelor care micşorează p.t. al excipientului sau supozitoarele produse pentru țările calde.

Se fac asocieri de gliceride cu indice de hidroxil:

- mare – monogliceride şi digliceride cu capacitate are de emulsionare a soluțiilor apoase.
- mic – pentru substanțele sensibile la hidroliză, ex. aspirină.

Anumite sorturi se folosesc pentru încorporarea unor cantități mari de pulberi.

Amestecurile de mono-, di- şi trigliceride plus o fracțiune de suport microcristalin sau amestecuri cu proprietăți tixotrope, folosite pentru țările calde.

Se pot asocia în diverse proporții şi se pot încorpora în ele diverse substanțe liposolubile, emulsionate, stabile în absența grupării hidroxil.

Excipienți graşi

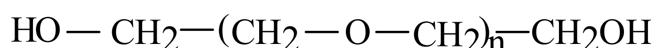
1. ***Lassupol*** – amestec de esteri ai acidului ftalic cu alcooli graşi superiori, alături de o mica proporție de alcooli graşi liberi, pentru corectare; p.t. 34-35^{0}C; este folosit ca înlocuitor al untului de cacao, fiind indiferent din punct de vedere farmacodinamic.

2. ***Masa de supozitoare*** G – este un produs de condensare al alcoolilor graşi cu 10-18 atomi de carbon, obținut prin reacție Guebert. Pentru a emulsiona soluții apoase se asociază cu emulgatori neionici, ceară, obținându-se o masă de supozitoare cu p.t. convenabil, pentru a se topi în cavitatea în care se introduce.

3. ***Buthyrum Tego*** – nume depus, reprezintă un amestec de esteri ai mono- şi dipropilenglicolului cu acizii graşi saturați cu 10-18 atomi de carbon, predominanți fiind acidul palmitic şi stearic, alături de mici cantități de mono- şi digliceride ale aceloraşi acizi graşi.

4. ***Suppostal*** – nume depus – o serie de produse cu o compoziție complexă, conținând grăsimi vegetale hidrogenate, hidrocarburi, acizi graşi nesaturați, oxicolesterol. Alcool miristic.

5. ***Uleiuri hidrogenate polioxietilenate*** – reprezintă o clasă de compuşi formați din uleiuri hidrogenate cu o oarecare proporție de mono- şi diesteri de polioxietilenglicoli. Se obține prin tratarea uleiurilor vegetale hidrogenate cu o anumită cantitate de PEG 200-400 (sorturi fluide), la cald, în prezență de catalizatori alcalini; o parte din trigliceride este alcoolizată de PEG formând o cantitate mică de glicerină, acizi graşi şi PEG. Se formează mono- şi diesteri.



$$HO-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_n-CH_2OH$$

Aceste uleiuri hidrogenate şi polioxetilenate sunt produse so9lide, ceroase, insolubile în apă, dar uşor dispersabile, folosite ca atare sau intră în compoziția unor produse mai complexe.

Neosupostal sau Supostal plus o serie de uleiuri hidrogenate sau polioxietilenate. Favorizează încorporarea substanțelor hidrosolubile şi liposolubile.

19.2.2. Excipienți hidrosolubili

Sunt geluri de macromolecule care la temperatura camerei au consistență solidă: masă gelatinoasă, glicerogelul de agar-agar şi glicerogelul de stearat de sodiu, precum şi PEG-uri, folosite de obicei în amestec.

Din aceşti excipienți, cedarea substanțelor active se face după dizolvarea excipientului în fluidul apos din cavitatea în care se introduce.

Încorporează un număr mare de substanțe active, când urmărim o acțiune locală sau uneori pentru o absorbție lentă.

Masa gelatinoasă este folosită pentru supozitoarele vaginale, conform compoziției din F.R. X. Gelatina este folosită datorită proprietății ei de a forma în anumite concentrații un gel solid la temperatura camerei, o rețea tridimensională, în ochiurile căreia este dispersată glicerina. Masa gelatinoasă conține o cantitate mare de glicerină , care este higroscopică şi aşa se explică acțiunea laxativă a supozitoarelor rectale preparate numai din masă gelatinoasă, folosite pentru copii. Glicerina provoacă un aflux de apă în lumenul intestinal şi favorizează purgația.

La supozitoarele vaginale glicerina din masa gelatinoasă favorizează creşterea secreției vaginale, permițând dizolvarea gelatinei şi eliberarea substanțelor active care acționează local.

Glicerina poate fi înlocuită parțial sau total cu propilenglicol, P.E.G., butilenglicol sau soluție de sorbitol pentru a evita hipertonia provocată de glicerină sau pentru a mări solubilitatea substanțelor active.

Masa gelatinoasă ridică probleme de conservare, astfel, în mediu umed absoarbe apă înmuindu-se iar în mediu prea uscat cedează din apă şi se usucă.

Masa gelatinoasă poate fi invadată de către microorganisme, bacterii şi mucegaiuri, de aceea se adaugă conservanți – nipaesteri.

Ambalarea supozitoarelor se face individual, în foiță de staniol sau hârtie pergaminată, ferite de umiditate şi locuri prea uscate.

Supozitoarele se prepară prin topire şi turnare în forme. Substanțele active sunt încorporate sub formă de soluție, suspensie sau emulsie, dacă sunt soluții uleioase. Emulsionarea are loc datorită proprietăților emulgatoare ale gelatinei.

Trebuie să se țină seama de capacitatea formelor, de factorul de dislocuire şi gresarea formelor cu ulei de parafină.

În masa gelatinoasă pot fi încorporate un număr destul de mare de substanțe active. Prezintă totuşi şi unele incompatibilități cu substanțe care modifică structura de gel fie coagulând gelatina (taninul, sărurile solubile de metale grele, acizii sau bazele tari). Datorită conservării dificile nu se prepară supozitoare cu masă gelatinoasă în industrie, ci numai în farmacie.

Gelul de agar-agar 3% - mai puțin folosit.

Masa de glicerină cu stearină – glicerogelul de stearat de sodiu care are în locul gelatinei săpun de sodiu, ce rezultă la preparare în urma reacției dintre acidul stearic şi carbonatul de sodiu anhidru, în mediu glicerinat.

Poate rezulta şi direct prin dizolvarea săpunului de sodiu la cald în glicerină (la 120^0C) în proporție de 10-30% turnându-se în forme încălzite în prealabil la 80^0C lăsându-se să se solidifice.

În rețeaua stearatului de sodiu este reținută glicerina.

Acțiunea se datorează glicerinei care este higroscopică şi săpunului de sodiu care are acțiune iritantă şi intensifică acțiunea glicerinei.

„Săpunelele" sunt preparate în farmacie după F.R. X precum şi în industrie, atât pentru copii cât şi pentru adulți, diferind prin greutate 1,5 sau 2,5 g.

Conservarea ridică probleme adsorbind umiditate, de aceea după preparare fiecare se înveleşte în staniol şi se introduce în parafină topită.

Supozitoarele trebuie să fie translucide, incolore, dacă sunt opalescente sau moi înseamnă că saponificarea nu este completă.

P.E.G. – uri, Macrogoli, carbowax-uri, polioxietilen, polietilenoxizi, poliglicoli. Sunt folosiți ca excipienți pentru supozitoare, sub nume depuse ca: Postonal, Supofarm, Cremolan, Supobazin. Cel mai folosit este Postonalul – polimer de condensare al oxidului de etilen cu apa, variind gradul de polimerizare. În funcție de acesta variază şi greutatea moleculară: pot fi fluide, semisolide sau solide. Cei cu greutatea moleculară până la 1000 sunt produse fluide, peste 1000 sau 1500 sunt solide.

Folosirea lor este datorată hidrosolubilității, P.E.G.-urile fiind miscibile cu lichidele apoase din cavitatea respectivă şi prin dizolvare eliberează substanțele active.

Formularea optimă a supozitoarelor cu P.E.G.-uri se realizează folosind combinații de sorturi cu greutăți moleculare diferite, îmbinându-se avantajele celor cu greutate moleculară mică cu avantajele celor cu greutate moleculară mare, scăzând higroscopicitatea şi indicele de hidroxil.

Astfel P.E.G. 1000 este asociat cu P.E.G. 4000 în diverse proporții plus o cantitate mică de apă care micşorează duritatea amestecului. În timp prin evaporarea apei masa se fisurează. Prin asociere de P.E.G. solid şi fluid se obține o consistență corespunzătoare, conservare mai bună şi nu se mai fisurează.

O proporție de 6-12% hexantiol permite prelucrarea la rece prin presare, favorizând plasticitatea P.E.G.-urilor.

O solubilitate crescută în cavitatea respectivă se asigură asociindu-se emulgatori neionogeni-tween 80 plus o proporție mică de lactoză.

Postonal – P.E.G. cu greutate moleculară de 4500, care conține o mică proporție de ulei de ricin care micşorează friabilitatea. Este un excipient solid la temperatura camerei, solubil în apă, miscibil cu faza grasă – uleiuri, lanolină şi acizi graşi.

Se dizolvă lent în lichidul din cavitatea respectivă, asigurând o rezorbție bună a substanțelor active. Se conservă bine şi este inactiv din punct de vedere farmacodinamic. P.E.G.-urile sunt lipsite de toxicitate şi folosite atât pentru

supozitoare rectale cât şi vaginale. Pot încorpora apă în anumite proporții, fără a-şi modifica consistența.

Pot încorpora grăsimi sau hidrocarburi în anumite limite, formând pseudoemulsii.

Nu au tendința de a se scurge din cavitatea în care au fost introduse, de aceea sunt folosite pentru supozitoarele vaginale şi uretrale (spre deosebire de butir cacao, care se scurge cu uşurință).

Datorită capacității, osmotice administrate rectal produc o creştere în volum a lichidului rectal, creându-se la nivelul mucoasei un flux osmotic în sens invers circulației medicamentelor (deci din organism către exterior). Acesta poate fi un avantaj mărindu-se cantitatea de lichid în care supozitoarele se dizolvă, dar poate fi şi un dezavantaj producând o senzație de jenă, putându-se elimina supozitorul înainte de dizolvarea completă.

Avantaje:

- sunt sterilizabili,
- nu sunt invadați de către microorganisme, având proprietăți antimicrobiene intrinseci,
- încorporează un număr mare de substanțe active, pe unele dizolvându-le (şi sunt încorporate sub formă de soluție),
- sunt solide la temperatura camerei şi nu ridică probleme la manipulare.

Dezavantaje:

- senzație de jenă, datorită capacității osmotice mari. Se recomandă cufundarea lor în apă înainte de administrare, sau acoperirea cu un strat din materiale grase: alcool cetilic sau stearilic, sau se pot adăuga anestezice administrându-se cu prudență pe mucoasa inflamată,

- conservarea limitată datorită higroscopicității: în atmosferă uscată se pot întări, dacă au apă în compoziția lor pierzând-o;

- dacă răcirea este bruscă se pot produce fisuri în masa supozitoarelor;

- sunt incompatibili cu unele substanțe active sau adjuvanți datorită impurităților din compoziția lor – resturi de oxid de etilen sau peroxizi, de aceea trebuie să aibă o puritate avansată. Aceste incompatibilități se manifestă prin recristalizări de fenobarbital sodic, camfor, acid salicilic.

- acidul saliclic prescris în cantitate mare înmoaie amestecul;

- dau complecşi mai puțin activi prin legătură între grupările eterice ale P.E.G.-urilor şi grupările enolice sau acide ale substanțelor cu care se asociază;

- sunt incompatibili cu unele antibiotice, unii conservanți – săruri cuaternare de amoniu.

19.2.3. Excipienți autoemulsionabili

Sunt o categorie aparte, numiți şi hidrodispersabili. În unele monografii sunt incluşi în categoria mare a excipienților hidrosolubili.

Aceşti excipienți au capacitate emulgatoare şi se dispersează în apă, ducând la obținerea emulsiilor U/A. La contactul dintre excipient şi lichidul din organism favorizează împrăştierea sau etalarea excipientului pe mucoasă şi cedarea rapidă a substanței dispersate.

Cedarea rapidă realizată când substanța este hidrosolubilă şi se află în faza externă a emulsiilor U/A.

Nu sunt un simplu suport ci au rol dinamic în cedarea medicamentelor prin acest fenomen de emulsionare.

Tween 61 – polisorbat 61, polioxietilensorbitanmonostearat este un produs solid cu p.t. 35-39^{0}C care nu este toxic şi iritant. Este neutru şi stabil, plastic cu tendință de a se deforma. Se poate asocia cu tween 60, laurat de gliceril, uleiuri hidrogenate, lanolină, alcool stearilic când se obține un excipient care încorporează soluții apoase şi uleioase.

Mirj 52 – stearat de polioxietilen 40, substanță solidă, ceroasă, cu H.L.B. mai mare ca tween 61 (H.L.B. 16). Asociat cu proporție mică de dioctilsulfosuccinat d esodiu – aerosol O.T. care îi măreşte capacitatea de dispersare sau cu ceară şi apă.

Pluronici – asociere de polimeri de oxid de etilen şi oxid de propilen. Sunt tensioactivi neionici. Solubilitatea în apă scade cu proporția de propilen.

Calitatea excipientului este îmbunătățită cu ajutorul substanțelor auxiliare:

- agenți de mărire a vâscozității: aerosil, stearat de aluminiu, bentonită;
- substanțe care măresc punctul de topire: ceară, colesterol, alcool cetilic, acid stearic;
- substanțe care scad punctul de topire când este cazul: uleiuri vegetale;
- emulgatori;
- substanțe care favorizează rezorbția substanțelor active: vasodilatatoare sau hialuronidaza;
- agenți de conservare: bacteriostatice pentru geluri;
- agenți antioxidanți pentru excipienții graşi.

19.3. Prepararea supozitoarelor

19.3.1. Metode de preparare

Prepararea supozitoarelor se poate face prin trei metode:

1. modelare manuală,
2. presare,
3. topire şi turnare în forme.

1., 2. – sunt metode de preparare la rece; 3. metodă de preparare la cald.

Modelarea manuală – se întâlneşte la excipienții graşi butir cacao şi grăsimi de semisinteză.

Cantitatea de excipient variază în funcție de forma farmaceutică, natura şi cantitatea substanțelor active pe supozitor:

- pentru supozitoarele rectale:
  - 1-2 g pentru copii;
  - 2-3 g pentru adulți;
- pentru supozitoarele vaginale:
  - 2-4 g (grăsimi semisintetice sau unt de cacao) sau 5-12 g (masa gelatinoasă);
- pentru supozitoarele rectale:
  - cantitatea se deduce în funcție de diametru şi lungimea supozitorului.

Pentru uşurința administrării supozitoarele trebuie să fir cât mai mici, dar pentru rezorbție uneori nu-i aşa de eficace, posibilitatea de etalare pe mucoasa rectală fiind mai mică (greutatea optimă pentru supozitoarele rectale este de 2,5 g).

Etapele preparării:

Metoda modelării manuale este cea mai folosită metodă de obținere a supozitoarelor şi ovulelor în farmacie şi are mai multe etape:

1. amestecarea substanțelor active cu excipientul, care trebuie să fie mărunțit în prealabil. De regulă mărunțirea se realizează prin răzuire pe ochiurile cele mai mici ale răzătoarei. Amestecarea substanțelor active cu excipientul se realizează într-un mojar prin triturare uşoară pentru obținerea unui amestec omogen. Se triturează apoi energic (se malaxează) până la obținerea unei mase plastice uşor de modelat.
2. obținerea magdaleonului din masa plastică realizată anterior prin rularea sub forma unui cilindru de anumite dimensiuni cu o grosime uniformă pe toată lungimea sa. Magdaleonul are o anumită lungime şi un anumit diametru în funcție de mărimea şi numărul supozitoarelor care trebuie obținute.
3. divizarea magdaleonului cu ajutorul cuțitelor pilularului sau cu o riglă;
4. modelarea supozitoarelor, fiecărui fragment dându-i-se forma dorită;
5. conspergarea supozitoarelor.

Substanțele active sunt încorporate, majoritatea, sub formă suspendată, sau dacă sunt soluții apoase vor fi încorporate ca fază internă a unei emulsii de tip A/U – folosind ca emulgator, în cazul untului de cacao, lanolina.

Dezavantaje:

- lipsa de igienă,
- neuniformitatea supozitoarelor, neomogenitatea masei,
- forma şi mărimea diferită,
- durata mare de lucru.

Avantaje:

- nu necesită aparatură specială,
- în procesul de obținere nu intervine căldura care poate descompune anumite substanțe active,
- se aplică la obținerea unui număr mic de supozitoare, în oficină.

Pentru **presarea în forme** sunt folosiți aceeaşi excipienți: unt de cacao şi grăsimi semisolide.

Față de modelarea manuală diferența constă în aducerea masei după obținere, într-o presă pentru divizarea şi formarea supozitoarelor.

Presa este un cilindru metalic, cu suprafața internă şlefuită, în care acționează un piston etanş, prevăzut cu una sau mai multe ştanțe - negative, matrițe care dau forma supozitoarelor. După ataşarea ştanței ponsonul este acționat, presează masa care trece în matriță se deschide capacul şi prin împingere forțează supozitorul să iasă. Se obțin supozitoare conice.

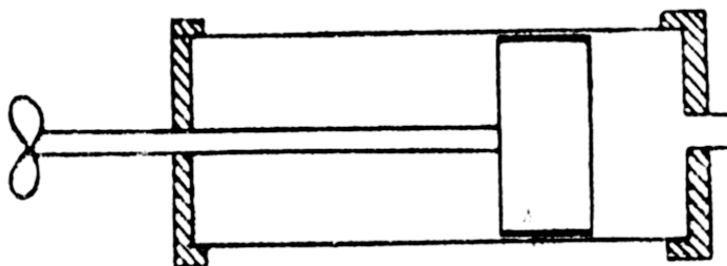


Fig.nr.52. Presă pentru supozitoare

Dezavantaj: se poate include aer în amestec şi în timp apar procese de oxidare.

În aceste supozitoare nu se poate include decât o cantitate mică de lichid, deoarece la presare lichidul este scos din amestec. Datorită presiunii masa se înmoaie şi este necesar ca masa şi presa să fie răcite în prealabil.

Se obțin supozitoare uniforme ca mărime, randament mai mare, însă omogenitatea în secțiune este mai mică decât la modelarea manuală. Trebuie să se ia un surplus pentru acoperirea pierderilor. Se obțin supozitoare conice.

Prin această metodă se pot obține numai magdaleoane, care apoi pot fi prelucrate ca şi la modelarea manuală.

Metoda de topire şi turnare în forme este folosită în industrie şi farmacie. Se aplică la toți excipienții şi constă în turnarea amestecului de substanțe active şi excipient, fluidificat la cald, în forme corespunzătoare şi răcirea supozitoarelor.



Fig.nr.53. Forme pentru obținerea supozitoarelor rectale

Trebuie cunoscută capacitatea formelor şi valoarea factorului de dislocuire, deci cantitatea de excipient dislocuită de 1 g de substanță activă, dispersată mecanic în excipient:

$$f = \frac{\rho_{excipient}}{\rho_{sub.activa}}.$$

Cantitatea de excipient care se utilizează se calculează conform formulei următoare:

$$M = F - (f \times s)$$

Pentru a compensa pierderile se va lua un exces, în funcție de numărul de supozitoare care trebuie preparat.

Etapele preparării:

1. formarea amestecului topit din excipient şi substanțe active;
2. turnarea în forme;
3. răcirea formelor;
4. scoaterea supozitoarelor din forme şi ambalarea.

Substanțele active vor fi încorporate sub formă de soluție, suspensie sau emulsie deci prin dizolvare, suspendare şi emulsionare.

Prepararea depinde şi de proprietățile substanțelor active.

Dizolvarea la cald se practică pentru substanțele hidrofile în excipienți hidrofili şi pentru cele lipofile în excipienți graşi. În cazul untului de cacao există posibilitatea de înmuiere, datorită unor substanțe active care micşorează p.t.. În astfel de situații se impune asocierea cu ceară, cetaceu, alcool cetilic. Grăsimile de semisinteză nu au acest inconvenient existând numeroase sorturi al căror punct de topire nu este micşorat. Substanțele dizolvate la cald pot recristaliza la rece.

Suspendarea substanțelor active – se întâlneşte pentru majoritatea substanțelor active în excipienți graşi sau hidrofili fiind necesară pulverizarea

substanțelor active, recomandându-se dimensiuni între 50-100 μm, sau chiar micronizarea.

Se recomandă atenție la omogenitatea amestecului la turnarea în forme pentru a evita tendința de sedimentare. La turnare amestecul trebuie să fie mai puțin fluid, agitând continuu în timpul turnării pentru o dozare corectă.

Pentru a nu se obține supozitoare sfărâmicioase se recomandă adăugarea lanolinei sau uleiului de ricin ca plastifianți.

Când cantitatea de substanță activă este prea mică pentru o dozare corectă se folosesc pulberi titrate: se asociază o pulbere inertă înainte de încorporare.

Emulsionarea substanțelor active – sub formă de emulsii A/U când substanța activă este emulsionată ca fază internă în excipienți graşi sau emulsii U/A când substanța activă este emulsionată ca fază internă în excipienți hidrofili.

Emulsiile A/U se întâlnesc când excipientul este liposolubil sau autoemulsionabil şi se obțin în special prin modelare manuală. Asigură o mai bună dispersare a substanțelor active dar în schimb rezorbția este mai mică. Cea mai bună rezorbție o au substanțele active dizolvate.

Prepararea industrială a supozitoarelor se realizează prin topire şi turnare în forme, foarte rar prin ***metode de presare*** folosind prese de capacitate mare, cu piston, sau cu un sistem hidraulic de presare.

Presele industriale au un randament de 250-100 supozitoare pe oră, fiind prevăzute cu matrițe care permit obținerea a 3-6-15 supozitoare odată. Sunt de asemenea prevăzute cu dispozitive de răcire cu apă, pentru a evita înmuierea în timpul lucrului sub acțiunea forței de presare.

Dezavantaj: se poate încorpora aer, permițând o oxidare uşoară deci conservare limitată.

La metoda de topire şi turnare în forme topirea excipientului şi amestecarea cu substanțele active se face în recipiente încălzite cu vapori de apă fiind prevăzute cu o manta cu vapori de apă la temperatură controlată pentru evitarea supraîncălzirii. Substanțele active urmează a fi încorporate prin dizolvare, suspendare sau emulsionare.

Cele care se dizolvă sau suspendă vor fi în prealabil pulverizate iar amestecarea se face cu agitatoare cu viteză reglabilă, pentru a asigura omogenizarea perfectă în amestecul topic, cu vâscozitate convenabilă pentru a menține o suspensie omogenă a substanțelor active încorporate. Trebuie să se asigure curgerea uniformă în matrițe.

19.3.2. Alte tipuri de supozitoare

În afara supozitoarelor clasice, în ultimul timp au fost realizate tipuri speciale, pentru a asigura conservarea în condiții de temperatură ridicată, sau pentru a evita interacțiile posibile între componente.

Supozitoarele acoperite sunt realizate pentru a avea o stabilitate crescută la căldură. De aceea învelişurile trebuie să reziste şi să nu se deformeze la temperaturi de până la 50^{0}C şi să cedeze în timp util substanțele active.

La început s-a folosit *zahăr* sub formă de sirop, dar învelişul se obține greu şi este sensibil la umiditate.

Rezultate mai bune se obțin folosind *tween 61, monostearat de gliceril* asociați cu substanțe grase.

Învelişul se aplică sub formă de soluție, în solvent potrivit, în mai multe straturi.

Supozitoarele în straturi se utilizează pentru a separa componentele incompatibile. Se fac amestecuri separate de excipient şi substanțe active şi se toarnă pe rând în formă, între amestecuri turnându-se excipient topit.

Supozitoare cu sâmbure sau manta – sunt utilizate pentru a izola substanțele sensibile la acțiunea factorilor externi. Acestea au un strat extern, format numai din excipient iar în interior sunt conținute substanțele active fie ca atare, fie amestecate cu un excipient cu care sunt compatibile, sub formă de bujiu.

Aceste supozitoare se obțin prin **procedeul inclavării** – se prepară, prin topire şi turnare în forme, supozitoare suport din butir cacao, P.E.G. sau grăsimi de semisinteză şi în masa semisolidificată se introduce substanța activă prelucrată sub formă de bujiu prin presare.

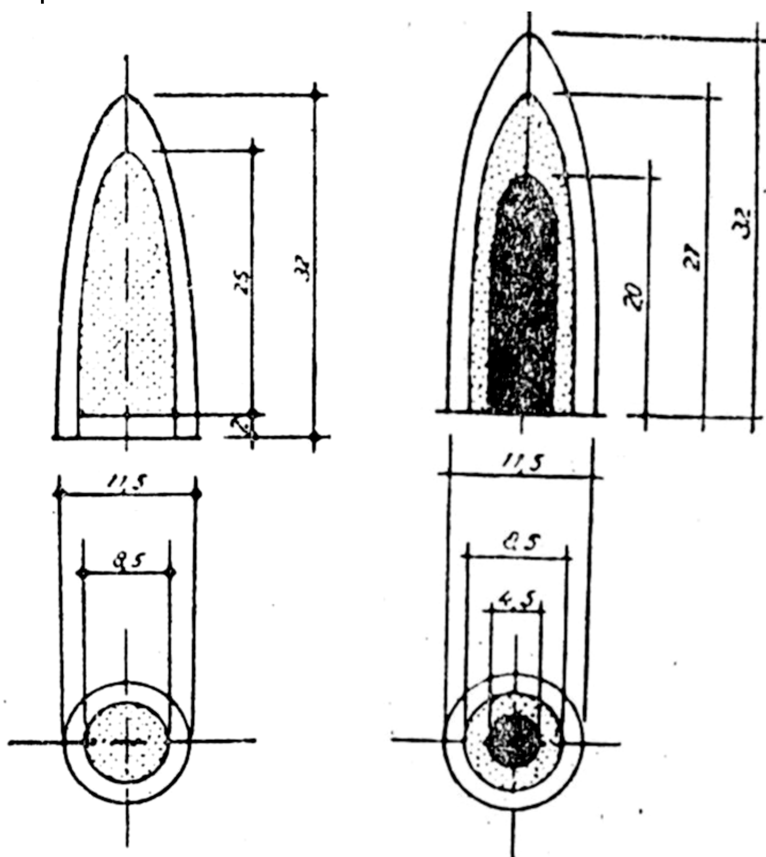


Fig.nr.54. Reprezentarea schematica a supozitoarelor în straturi concentrice

19.3.3. Prepararea supozitoarelor prin inclavare

Acest *nucleu* trebuie plasat centrat, cu dispozitive speciale care nu trebuie să disloce sâmburele. Un alt procedeu este următorul: se introduce în supozitorul suport o vergea metalică înainte de a se solidifica, apoi după solidificare, se scoate şi în lumenul format se introduce substanța activă, sub formă de suspensie sau ca atare, şi se astupă cu excipientul din manta.

În astfel de supozitoare substanța activă este protejată de mediul extern. De exemplu: supozitoare cu antibiotice sau cu pulbere de foi de digitală.

Supozitoare obținute prin liofilizare: se folosesc pentru:

- a mări biodisponibilitatea,
- a mări viteza de dispersare la locul de aplicare,
- şi a mări conservabilitatea substanțelor termolabile şi a celor instabile în mediu apos.

Se realizează supozitoare prin topire şi turnare, lucrându-se repede pentru a evita sedimentarea şi după scoaterea din forme se supun în continuare liofilizării – apa este înghețată şi sublimează în vid înaintat obținându-se supozitoare poroase, dar rezistente, cu un volum egal cu al supozitoarelor supuse liofilizării.

Excipienții utilizați sunt: polimeri hidrofili naturali sau de semisinteză (gelatină, alginați, derivați de celuloză). Se obțin rezultate bune cu gelatina care formează o structură de rețea prin liofilizare, asociindu-se cu material de umplutură: glucoză, aerosil, lactoză, etc.

Se mai asociază cu:

- substanțe care măresc rezorbția: - tensioactivi: laurilsulfatul de sodiu, tween-ul;
- sau cu compuşi care măresc elasticitatea şi rezistența scheletului poros: P.E.G. sau ulei de ricin.

Supozitoare colorate – tendința de colorare a apărut datorită faptului că în industrie se prepară un număr mare de supozitoare şi pentru:

- a mări securitatea, deci a evita confuziile în timpul producției, la ambalare sau la folosirea de către bolnav;
- a permite urmărirea omogenității masei utilizate la obținerea supozitoarelor;
- din punct de vedere estetic şi psihologic, bolnavul acceptând mai uşor preparatele cu aspect corespunzător care devin mai atractive.

Se folosesc coloranți alimentari, solubili în excipienți, lipsiți de toxicitate şi de acțiune: clorofila, carotenul, iozina, eritrofina.

Folosirea coloranților este interzisă pentru supozitoarele cu substanțe instabile, a căror descompunere poate fi mascată prin colorare.

19.3.4. Alte preparate rectale

Sunt folosite datorită avantajelor oferite:
- se evită acțiunea iritantă a supozitoarelor asupra mucoasei rectale;
- se asigură o cedare mai rapidă a substanțelor active;
- se asigură stabilitatea la variații de temperatură.

Capsule gelatinoase rectale: constau dintr-un înveliş continuu de gelatină, de formă aproape conică, care conțin substanțe:

- lichide sub formă de soluții, emulsii sau suspensii într-un lichid nemiscibil şi care să nu influențeze învelişul de gelatină

Sunt acoperite la exterior cu un înveliş solubil de macromolecule: de exemplu alginat de sodiu. Înainte de folosire se înmoaie învelişul de alginat, se îmbibă cu apă şi se introduce la nivelul anusului unde se menține o jumătate de oră până la două ore. Se administrează substanțe antiinflamatoare, antiinfecțioase, decongestive pentru acțiune locală.

Clisme – clistere, enemas – sunt preparate lichide introduse în ampula rectală cu un irigator cu canulă rectală. Se utilizează soluții apoase, soluții extractive sau chiar suspensii cu substanțe purgative, substanțe nutritive, substanțe radioopace. Se administrează în volume mari de 100 ml sau chiar mai mari încălzite la temperatura corpului.

Sunt 2 tipuri de clisme:

- *clisme evacuatoare* cu efect de curățire, datorită acțiunii de spălare la care se asociază şi o uşoară acțiune laxativă. Sunt folosite substanțe emoliente, purgative, săruri minerale în concentrații hipertonice, zaharuri de asemenea în concentrații hipertonice, substanțe tensioactive cu acțiune de înmuiere şi mărire a peristaltismului favorizând evacuarea conținutului;
- *clisme de retenție* sau de nutriție sau medicamentoase folosite pentru tratament local, cu volume mai mici, de maxim 100 ml. Pentru a nu fi evacuate se adaugă alcool benzilic sau tinctură de opiu, evitându-se contracțiile intestinale. Aceste clisme au acțiune emolientă, antiinflamatoare asupra mucoasei, precum şi pentru acțiune sistemică: clisme cu cloralhidrat. Datorită faptului că rezorbția este totală prin contact direct atenție la dozele maxime precum şi la clismele cu substanțe antihelmintice.

***Unguente rectale* –** se folosesc pentru tratament local. Au un timp de acțiune mai îndelungat, fiind folosite baze grase. Se folosesc pentru acțiunea antihemoroidală.

19.3.5. Supozitoare vaginale

Se numesc ovule sau globule şi sunt incluse în F.R. X, în aceeaşi monografie cu supozitoarele rectale şi uretrale, deosebindu-se prin formă, greutate şi loc de administrare. Se indică forma sferică sau ovoidală, unele farmacopei, având în vedere posibilitatea de a realiza şi alte forme, indică o formă potrivită pentru a putea fi introduse în vagin.

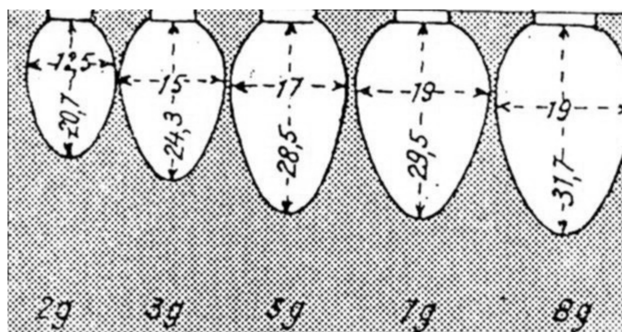


Fig.nr.55. Forma şi mărimea supozitoarelor vaginale obținute prin turnare

Se folosesc de asemenea şi alte preparate lichide, moi sau solide.

Administrarea pe cale vaginală este cunoscută din antichitate – Hipocrat, folosindu-se aşa-numitele pesarii în evul mediu. Substanțele active erau încorporate în forme farmaceutice fie sub formă de comprimate, fie sub formă de bastonaş

La naştere, vaginul fetițelor este steril, bacilul Doderlein instalându-se în prima zi, datorită hormonilor materni, până în ziua a 14-a fiind neutru.

La pubertate, datorită hormonilor estrogeni pH-ul devine acid. La menstruație pH-ul este neutru spre alcalin ca la naştere.

pH-ul vaginal este influențat de unele stări patologice: infecțiile cu levuri şi Trichomonas vaginalis măresc tendința spre alcalinitate, dezvoltându-se cu uşurință: piococi, streptococi, stafilococi, bacili Coli la pH=8. În cazul infecțiilor, în afara medicației tipic antiinfecțioasă este necesar să modifice pH-ul pentru refacerea florei microbiene normale, pentru un conținut înalt de bacil Doderlein care asigură pH-ul acid al vaginului.

Medicația acționează local, dar poate acționa şi sistemic, unele antibiotice, dar mai ales hormoni şi preparate cu acțiune prelungită – vagininserte – fiind ocolită bariera hepatică.

Excipienții pentru supozitoarele vaginale sunt masa gelatinoasă şi mai rar P.E.G.-urile, iar din cei graşi butir cacao şi grăsimile de semisinteză.

Masa gelatinoasă este cea mai folosită deoarece corespunde din punct de vedere al consistenței şi elasticității.

Dezavantaje:

- supozitoarele sunt mari 5-12 g;
- după dizolvare dau cantitate mare de lichid, care se scurge şi dă senzație neplăcută;
- interacționează cu o serie de substanțe active.

Prepararea se face prin topire şi turnare în forme.

Supozitoarele vaginale preparate cu butir cacao au greutatea de 2-4 g, formă sferică sau ovoidală şi se pot prepara prin modelare manuală.

Capitolul XX

PULBERI

20.1. Generalități

Definiție FR X: Pulberile sunt preparate farmaceutice solide alcătuite din particule uniforme ale uneia sau mai multor substanțe active asociate sau nu cu substanțe auxiliare şi folosite ca atare sau divizate în doze unitare.

USP XXII. Pulberile (Powders) sunt amestecuri intime de substanțe medicamentoase şi/sau chimice uscate, fin divizate, care sunt destinate administrării interne (pulberi orale) ori externe (pulberi topice).

Pulberile orale pot fi divizate sau nedivizate şi conțin substanțe active anodine precum laxative, antiacide, suplimente alimentare, analgezice.

Alte pulberi nedivizate includ:

- pudre pentru duş;
- pudre pentru dinți;
- pudre (dustinp power) sunt pulberi impalpabile destinate aplicării topice (trec prin sita cu diametrul 100 mesh pentru a nu irita țesutul).

Farmacopeea Europeană III. *Powder orales, pulveres per oralia*

Pulberile orale sunt preparate constituite din particule solide, uscate, libere, mai mult sau mai puțin fine.

Conțin una sau mai multe substanțe active la care se adaugă sau nu excipienți, şi dacă este necesar, materii colorante autorizate de Autoritatea competentă şi aromatizanți.

Sunt în general administrate în sau cu apă sau alte lichide adecvate. În unele cazuri pot fi administrate ca atare.

Se prezintă sub formă de pudre unidoză sau multidoză.

Pudre pentru aplicare locală. Pulveres ad usum dermic. Sunt preparate constituite din particule solide uscate libere. Mai mult sau mai puțin fine.

Conțin una sau mau multe substanțe active şi/sau nu excipienți şi, dacă este necesar materii colorante autorizate.

Se prezintă sub formă de pudre unidoze şi multidoze. Nu conțin aglomerări palpabile.

Cele destinate a fi aplicate pe plăgi ori pe pielea grav atinsă sunt sterile.

Pulberile sunt sisteme disperse eterogene de solid/gaz (după unii solid/solid), faza internă (în concentrație mai mare ≅ 74%) fiind alcătuită din particule solide ale căror dimensiuni sunt de obicei mai mici de 1 mm (de la câțiva µm la 1 mm).

Conform FR X pulberile au particule cu diametrul cuprins între 0,8 mm (sita IV) şi 0,08 mm (80 µm sita IX).

Istoric. Pulberile medicamentoase reprezintă una dintre cele mai vechi forme farmaceutice, dar, în prezent importanța lor s-a diminuat fiind înlocuite de alte forme farmaceutice solide, mai evoluate comprimate, comprimate acoperite, capsule.

Sunt utilizate mai ales pulberile dozate cele nedivizate, „în vrac” nu mai sunt recomandate de tehnica modernă, ca urmare a subiectivismului care survine la prelucrarea dozelor, în momentul administrării, de către bolnavul însuşi.

Cunoaşterea problemelor legate de pulberi este totuşi necesară deoarece, ele reprezintă „faza intermediară” la prepararea a numeroase forme farmaceutice, începând cu soluțiile, suspensiile, ajungând la comprimate şi capsule.

Pe tot parcursul obținerii acestor forme farmaceutice pulberile sunt manipulate (mânuite) şi procesate, iar proprietățile lor le influențează (determină) comportamentul în timpul acestor manevre, de aceea este important să cunoaştem aceste proprietăți.

Avantajele şi dezavantajele pulberilor ca forme farmaceutice

Avantaje:

- sub această formă pot fi asociate diverse substanțe active, asigurându-se o bună dozare a acestora;
- se asigură o stabilitate superioară a substanțelor medicamentoase în comparație cu preparatele lichide (în absența mediului apos, reacțiile chimice sunt mult mai lente);
- fiind constituite din particule de dimensiuni mici (suprafața specifică mare), se dispersează şi/sau se dizolvă rapid în fluidele digestive, fapt ce facilitează absorbția şi acțiunea apare mai repede decât în cazul preparatelor solide, precum comprimatele, care trebuie mai întâi să se desfacă/dezagrege în tractul gastro-intestinal; deci biodisponibilitate superioară;
- prin trecerea rapidă în soluție a unor substanțe medicamentoase hidrosolubile se micşorează riscul apariției unor iritații gastrice, comparativ cu alte preparate orale (exemplu comprimatele de KCl se localizează în anumite zone unde mucoasa vine în contact cu o aglomerare mai mare de particule de substanțe medicamentoase şi excipienți, ducând la apariția iritațiilor);
- se pot administra uşor, amestecate cu apă sau alte lichide (limonade, lapte, sucuri) sau alimente;
- pot fi îndulcite şi aromatizate pentru administrarea orală;

- forma farmaceutică potrivită în pediatrie (îndulcită şi aromatizată) şi pentru persoane cu dificultăți de înghițire (vârstnici) se evită riscul obstrucționării CRS;
- se pot satisface anumite cerințe doctorului, adaptate la nevoile pacientului, tratament individualizat.

Dezavantaje:
- prin mărirea suprafeței de contact cu agenții atmosferici (aer, lumină) este redusă stabilitatea substanței medicamentoase; se impune deci conservarea în flacoane bine închise. Inconvenientele legate de stabilitatea pulberii farmaceutice (degradarea chimică, absorbția/pierderea umidității, contaminarea microbiologică) explică numărul mic de pulberi industriale, comparativ cu alte forme farmaceutice;
- unii bolnavi acceptă (suportă) mai greu pulberile datorită gustului neplăcut care se accentuează prin pulverizare (mărirea suprafeței de contact solid/papile gustative) sau acțiunii iritante asupra mucoasei stomacale;
- unele substanțe medicamentoase se descompun în mediul acid stomacal; pentru asemenea substanțe se preferă acoperirea enterică, pentru dezagregare în intestin;
- prepararea în receptură a unui număr mare de pulberi divizate, necesită un timp lung, dacă nu există dispozitive speciale (geluliere);
- administrarea pulberilor nedivizate cu lingura şi lingurița, vârful de cuțit, conduce la o dozare necorespunzătoare; aspect important pentru pulberi cu substanțe puternic active – extractul de Beladona. Greutatea acestor doze poate varia în funcți
- e de densitatea pulberii.

Tabel 17. Compoziția unor pulberi industriale

Sare fără sodiu	Clorură de potasiu Clorură de amoniu Clorură de calciu Citrat de magneziu Acid citric Amidon	
Săruri pentru rehidratare orală	Clorură de sodiu Clorură de potasiu Carbonat acid de sodiu Glucoză	
Septovag	Urotropină, clorură de zinc ulei de pin	Antiseptic-astringent local Spălături vaginale
Neobasept	Sulfat de neomicină Bacitracină Stearat de magneziu Sulfat de sodiu Lactoză	

Fenosept	Fenosept Alantoina Hidrolizat de colagen Talc	Antiinflamator Cicatrizant epitelizant
Saprosan	Saprosan (clorchinaldol) Amidon Talc	
PAPS	Sulf Undecilinat de zinc Dermatol Mentol Camfor Acid salicilic Oxid de zinc Acid boric Esență labiatae Talc	Dermatoze microbiene şi micotice Intertrego Eczeme uscate Prurit

20.2. Clasificarea pulberilor

a) *după compoziție* conform definiției din F.R. X.:
- pulberi simple (cu o singură substanță activă);
- pulberi compuse (cel puțin două substanțe active).

b) *după modul de dozare* conform definiției din F.R. X.:
- pulberi nedivizate (în vrac) însoțite de dispozitive de măsurare gradate;
- pulberi divizate: caşete (capsule amilacee), capsule gelatinoase tari (gelule), săculeți, capsule de hârtie (capsule papiracee) numite şi pachete, pungi (pugillum).

c) *după modul de formulare*:

pulberi oficinale 3 exemple în F.R. X.;
pulberi magistrale;
pulberi tipizate (industriale).

d) *după gradul de finețe*:

sita IV - pulbere groscioară (grossus) 0,8 mm
sita V - pulbere mijlocie 0,135 mm
sita VI - pulbere semifină 0,25 mm
sita VII - pulbere fină (subtilis) 0,16 mm
sita VIII - pulbere foarte fină (subtillissimus) 0,12 mm
sita IX - pulbere extrafină 0,08 mm
pulbere coloidală (micronizată) (pulvis impalpabilis, site de mătase).

e) *după natura (originea) componentelor* din pulbere:

pulberi obținute din produse naturale de origine vegetală (rădăcină de ipeca, corn de secară, vanilina), animală (din glandele endocrine, cărbune animal), minerală (caolin, talc, etc);

pulberi obținute prin semisinteză dextrani şi derivați celulozici;

pulberi obținute prin sinteză cele mai multe.

f) *după modul de utilizare*:

pulberi pentru administrare orală (de uz intern);

pulberi pentru administrare topică (de uz extern), pe piele sau pe mucoase (pudre);

- pudre medicamentoase: antiseptice sau dezinfectante, absorbante sau sicative, dezodorizante;
- pudre pentru aplicații speciale: insuflații auriculare, cataplasme, dentrifice, depilatoare;
- pudre cosmetice: protecție (față de agenții atmosferici, UV), decongestive, răcoritoare, absorbante.

20.3. Proprietățile (caracteristicile) pulberilor

Din punct de vedere fizic, pulberile sunt, aşa cum am menționat dispersii de solid/gaz, faza solidă fiind atât de concentrată (74%) încât practic particulele se ating reciproc; contactul este destul de relativ, depinzând de structura particulelor substanței respective şi de stratul de aer adsorbit la suprafața particulelor pulberii.

Suprafața de contact dintre particule este mai mică decât suprafața totală a acestora, astfel încât între acestea rămân spații libere, aşa numiții pori. Se formează astfel o rețea capilară (24%).

Din punct de vedere cinetic particulele componente pot fi destul de uşor deplasate vorbindu-se despre curgerea pulberii; prin curgere, pulberile au capacitatea de a forma grămezi (nu se împrăştie) spre deosebire de lichide.

Componentele unui sistem pulverulent. O pulbere este constituită din:

Particule individuale (primare) solide, fine neaderente, care-şi păstrează caracteristicile individuale (proprii).

Prin particulă se înțelege unitatea (entitatea) cea mai mică a unei pulberi.

În sens general, termenul de particulă desemnează orice unitate de materie cu dimensiuni fizice bine definite.

Particulele au dimensiuni care nu mai pot fi micşorate decât prin ruperea legăturilor cristaline sau moleculare fapt care necesită un consum mare de energie; particulele se încarcă energetic, devenind instabile (metastabile) din punct de vedere energetic şi prezintă tendința de reunire.

Aceste particule sunt denumite particule primare. Alături de particulele primare într-o pulbere se găsesc şi agregate de particule constituite din particule individuale (primare), asociate (reunite) prin diverse procedee:

- sinterizare: constă în aglomerarea la cald (temperatură) sub presiune şi este întâlnită la metale şi produse ceramice;
- creşterea cristalelor: are loc în soluții suprasaturate.

Agregatele sunt mai stabile la solicitările mecanice comparativ cu particulele primare.

Aglomeratele sunt constituite din asocieri de mai multe particule legate între ele prin forțe de legătură (forțe de frecare, sarcini electrice).

Spre deosebire de agregate, aglomeratele pot fi uşor desfăcute prin cernere, agitare sau triturare la mojar.

Între componentele unui sistem pulverulent (particule primare, agregate şi aglomerate) există spații capilare (pori cca. 26%).

Pulberile sunt caracterizate printr-o serie de proprietăți (dimensionale, superficiale, reologice, farmaceutice) care au implicații în tehnologia lor şi a formelor farmaceutice în care pulberile intervin ca fază intermediară, precum şi în eficacitatea terapeutică.

Cele patru categorii de proprietăți ale pulberilor includ proprietățile:

- particulelor individuale;
- aglomeratelor;
- materialului în stare solidă (patului de pulbere);

Unele dintre aceste proprietăți se intercondiționează; de exemplu dimensiunile particulelor influențează caracteristicile de împachetare şi deci proprietățile mecanice.

1. proprietățile dimensionale

Se referă la:

- mărimea
- forma
- structura
- suprafața

particulelor individuale. (forma + structura = morfologia).

Aceste proprietăți sunt importante pentru stabilitatea, tehnologia de prelucrare a pulberii, biodisponibilitatea.

2. proprietățile superficiale (de suprafață)

Caracterizează:

1. adsorbția (puterea de adsorbție) a diferitelor faze sau vapori de apă de către pulberi;
2. capacitatea de comprimare (compresibilitatea, compactibilitatea).

Ele sunt importante din punct de vedere:

- farmaceutic;
- tehnologic.

3. proprietățile reologice (de curgere)

Privesc comportarea la curgerea pulberii; desemnează caracterul mobil al pulberilor şi sunt importante pentru:

- tehnologia pulberilor (amestecare, transvazare, divizare, ambalare);
- în cazul pudrelor: aderența la segmente.

Se referă la:
- fluiditate şi
- adezivitate

4. proprietățile farmaceutice

- se referă la relația dintre mărimea particulelor – solubilitatea – eficacitatea terapeutică (biodisponibilitatea)

20.3.1. Proprietățile dimensionale

Reprezintă proprietățile esențiale ale pulberilor care le influențează pe toate celelalte, inclusiv calitatea farmaceutică a produsului finit.

1. Mărimea particulelor variază de la 1-2 µm până la 1000 µm (1 mm) – după alții de la 50 µm la 80 µm.

Mărimea particulelor este determinată de:
- procesul tehnologic de obținere a pulberilor; se pot obține particule cristaline (mai mari) sau amorfe (mai mici). Pulverizare în mori coloidale → pulberi micronizate. Prin precipitare se obțin pulberi foarte fine.
- forțele de coeziune intramoleculare.

În general substanțele cristaline sunt constituite din particule mai mari decât cele amorfe, care sunt pulberi mai fine.

Dimensiunea particulelor unei pulberi este variată; de regulă într-un sistem pulverulent particulele nu sunt monodisperse (homodisperse), ci au grade de mărime diferită, adică sunt polidisperse. Trebuie menționat că într-o pulbere particulele nu sunt monodiperse ci polidisperse.

2. Structura particulelor poate fi amorfă sau cristalină, depinzând de originea lor şi de modul de obținere (tehnologia de obținere).

Pulberile amorfe au o structură neregulată. Pulberile cristaline pot conține particule monocristaline sau policristaline (formate din grăunți cristalini individuali).

Există şase sisteme de cristalizare: cubic, hexagonal, ortorombic, monoclinic, triclinic, tetragonal care au structuri interne şi aranjamente spațiale diferite ale moleculelor sau atomilor.

Structura particulelor influențează:
- ➢ solubilitatea şi implicit biodisponibilitatea: substanțele amorfe sunt mai solubile decât cele cu structură cristalină;
- ➢ capacitatea de comprimare: de exemplu în comprimarea directă particulele trebuie să aibă muchii în unghi drept.

3. Forma particulelor este determinată de structura externă a particulelor.

În general cu excepția particulelor sferice, celelalte particule au forme neregulate (forma regulată se întâlneşte la particulele sferice dar foarte rar.)

Cristalele pot adopta diferite structuri externe (morfologia cristalelor):
- tabular: prin expansiunea moderată 2 fețe paralele;
- placă: o dezvoltare excesivă asemănătoare unei plăci;

- prismatică: forma de tipul unei coloane;
- aciculară: prismă asemănătoare unui ac;
- lamelară: structură aciculară dar fețe aplatizate.

Aceste structuri exterioare pot apare la toate cele şase sisteme cristaline.

Forma este dată de raportul dintre lungime (L), lățime (l) şi grosimea (g) particulelor.

De exemplu:

- forma aciculară L > l şi g ;
- forma plată (lamele, discuri) L şi l > g;
- forma sferică (particule izodiametrice, echidistante) L = l = g.

4. Suprafața particulelor poate fi:

- regulată şi netedă, la particulele de formă sferică ;
- neregulată, cu asperități (rugoasă) la majoritatea particulelor ;

Suprafața este determinată de modul de preparare a pulberii :

- pulberile obținute prin pulverizare mecanică au particulele plate sau aciculare ;
- pulberile obținute prin procedee chimice (precipitare) conțin particule mai fine, poliedrice, care au tendința de aglomerare.

20.3.2. Proprietățile de suprafață (superficiale)

Sunt acele proprietăți care influențează adsorbția şi capacitatea de comprimare a pulberii.

Proprietățile superficiale sunt legate de cele dimensionale, în special de suprafața particulelor, dar şi de mărimea lor. Aşa cum am menționat suprafața particulelor poate fi netedă, dar mai adesea spongioasă, cu sisteme capilare închise de particule solide.

1. Adsorbția. Adsorbția este interacția dintre particulele a două faze (dintre care una este reprezentată de faza solidă iar a doua de vaporii de apă sau de gaze), când particulele unei faze sunt reținute pe suprafața celeilalte.

Adsorbția poate fi :

- fizică : când între particule se formează legături Van der Waals ;
- chimică (chemosorbție) : când substanța adsorbită reacționează cu substanța adsorbantă ;
- de natură electrică : datorită încărcării electrice a particulelor.

La suprafața particulelor acționează un câmp de forțe (conferit de procesul de pulverizare: sarcini electrice, electricitate statică sau magnetică), capabil să atragă moleculele de gaz (aer) sau vaporii de apă cu care vin în contact, deci să le adsoarbă.

In acest mod este redusă adsorbția la suprafață sau în porii deschiți ai pulberii.

Cu cât particulele sunt mai fine (porozitatea mai mare, suprafața specifică mai mare) cu atât adsorb o cantitate mai mare de gaze sau de vapori de apă.

De exemplu : caolin, carbonat de magneziu, oxid de magneziu, hidroxid de aluminiu, amidon, lactoză, etc.

Importanță prezintă adsorbția vaporilor de apă din atmosfera cu umiditate crescută, de către pulberile higroscopice şi delicvescente.

Adsorbția apei are efecte negative asupra stabilității unor asemenea substanțe.

Datorită capacității lor de adsorbție pulberile sunt folosite intern (cele menționate anterior) ca adsorbante ale gazelor şi sucurilor gastrice iritante, sau extern ca pudre sicative.

2. Capacitatea de comprimare. Reprezintă capacitatea pulberii de a-şi micşora volumul sub influența unei presiuni externe (prin comprimare) când se obțin agregate stabile, care nu se desfac decât prin sfărâmare sau umectare (dezagregare).

Depinde de:

- suprafața particulelor;
- porozitatea, respectiv contactul reciproc incomplet dintre particule.

Pulberile cu suprafață neregulată au o capacitate de comprimare mai bună decât cele cu suprafață regulată.

Rin simpla tasare, la o curgere liberă, se măreşte suprafața de contact dintre particule, dar „aglomeratele” formate în acest fel sunt instabile.

Dacă pulberea este supusă comprimării (unei presiuni) se măreşte suprafața de contact dintre particule, formându-se „aglomerate” care rămân stabile; particulele componente ale aglomeratelor rezultate nu se mai desfac decât după aplicarea unei forțe exterioare (sfărâmare) sau prin umectare (ca în procesul de dezagregare).

20.3.3. Proprietăți reologice

Pulberile au proprietatea de a curge, similar lichidelor, formând grămezi, spre deosebire de lichide.

Pulberile se comportă ca nişte corpuri/fluide nenewtoniene (la care curgerea este influențată de forța de forfecare) care prezintă capacitate de deformare plastică (se referă la variațiile de formă pe care le pot suferi corpurile sub acțiunea unei anumite forțe).

Curgerea este influențată de:

1. dimensiunea particulelor;
2. forma particulelor;
3. coeziunea dintre particule;
4. adsorbția umidității şi formarea unei pelicule superficiale pe particule.

Principalele proprietăți reologice sunt:

- fluiditatea (capacitatea de curgere);
- adezivitatea.

1. Fluiditatea (motilitatea, capacitatea de curgere). Se exprimă prin cantitatea de pulbere (în grame) care curge în anumite condiții, printr-un orificiu calibrat în funcție de timp. Legat de fluiditate se constată că:

- cu cât particulele au o dimensiune mai mică (sunt mai fine) cu atât fluiditatea este mai mică, deoarece frecarea şi coeziunea dintre ele sunt mai mari; pulberea are tendință de aglomerare.
- Particulele de formă sferică curg mai uşor decât cele de formă neregulată;
- Umiditatea adsorbită de pulbere dezavantajează curgerea; aşadar starea higrometrică a mediului influențează reologia pulberilor.

2. Adezivitatea reprezintă capacitatea particulelor de a se ataşa de suprafețele de contact, formând grămezi (nu se împrăştie).

Se exprimă prin unghiul de înclinare format de pulbere la curgerea ei dintr-o pâlnie pe o suprafață plană.

Comportarea la curgere a pulberilor este dependentă de proprietățile volumetrice ale acesteia, respectiv de densitatea reală (efectivă) a substanței. Aceasta reprezintă densitatea materialului solid din care provine pulberea. Se obține reducând particulele de pulbere la dimensiuni atât de mici încât să nu mai existe pori interni între particulele pulberii (prin operația de micronizare).

Densității reale îi corespunde un *volum real*, volumul ocupat de pulbere fără pori interni şi o *densitate aparentă* care reprezintă raportul dintre masa pulberii şi volumul ocupat de aceasta.

Se disting:

- o densitate aparentă înainte de tasare;
- o densitate aparentă după tasarea pulberii.

Densității aparente îi corespunde un volum specific aparent format din volumul particulelor solide plus volumul porilor.

Densitatea şi volumul aparent înainte şi după tasare au valori diferite.

Densitatea relativă reprezintă raportul dintre densitatea aparentă şi densitatea reală. Acesteia îi corespunde un volum relativ care arată de câte ori volumul ocupat de masa pulberii este mai mare decât volumul materialului solid (fără pori) de la care provine pulberea respectivă. Porozitatea reprezintă fracțiunea din volumul aparent ocupat de pori.

Există o porozitate de suprafață şi o porozitate de totală care reprezintă volumul porilor de la suprafața şi interiorul pulberii.

$$porozitatea = \frac{volumul.aparent - volumul.real}{volumul.aparent \times 100}$$

Cunoaşterea proprietăților volumetrice ale pulberilor este importantă pentru determinarea proprietăților de curgere şi compresibilitate ale acestora.

Ele sunt importante, în mod practic, pentru:

- a determina masa (greutatea) unei doze, în cazul pulberilor nedivizate;
- pentru a stabili dimensiunea optimă a particulelor pulberii care urmează a determina o umplere uniformă necesară a matrițelor în cursul operației de comprimare sau la umplerea capsulelor gelatinoase tari.

20.3.4. Proprietățile farmaceutice

Sunt legate direct de proprietățile dimensionale, în particular de mărimea particulelor.

Dimensiunea particulelor influențează solubilitatea substanței medicamentoase de care depinde viteza de absorbție a substanței medicamentoase şi eficacitatea clinică (biodisponibilitatea).

Inițial în practica farmaceutică se urmărea obținerea unei pulberi cu particule cât mai mici şi mai uniforme ca mărime, pentru a se obține preparate omogene, riguros dozate.

S-a observat că pe lângă acest avantaj, particulele de dimensiuni mai mici sunt mai rapid cedate din formele farmaceutice, apoi dizolvate mai repede,absorbția şi efectul terapeutic realizându-se în consecință cu o viteză mai mare. Acest lucru este benefic pentru majoritatea substanțelor medicamentoase.

De exemplu:

- griseofulvina administrată extern sub formă de pulbere micronizată determină vindecarea micozelor cutanate la jumătate din doza standard (dublarea acțiunii);
- fenotiazina: particulele cu diametru 1-2 μm experimentate pe oi au acțiune antihelmintică superioară față de particulele cu diametre obişnuite;
- sulfamidele fin pulverizate sunt mai active;
- cortizonul sub formă de pulbere fină este de 20 ori mai activ față de cel grosier;
- acetatul de medroxiprogesteron şi spironolactona se absorb mai rapid.

Dar micronizarea poate produce, în anumite cazuri, neajunsuri:

- nitrofurantoina cu particule de 10 μm produce după administrare orală vomismente, amețeli; eficacitate optimă la un diametru de 75-180 μm;
- sulfatul de bariu sub formă de pulbere foarte fină produce iritații stomacale (pătrunde în pliuri şi apare senzația de corp străin);

De aceea cunoaşterea proprietăților dimensionale ale pulberilor este foarte importantă pentru biodisponibilitate.

Antisepticele intestinale nu trebuie să se absoarbă din tractul gastro-intestinal, ci să acționeze local (diametre foarte mici, absorbție crescută).

În concluzie, cunoaşterea proprietăților pulberilor este foarte importantă atât din punct de vedere tehnologic, farmaceutic cât şi fizico-chimic (legat de stabilitatea pulberii). Legat de determinarea lor se apelează la o serie de metode specifice.

20.4. Operații implicate în obținerea pulberilor tehnologia pulberilor

Operații preliminare. Aceste operații preliminare se referă la uscarea şi mărunțirea substanțelor medicamentoase şi auxiliare.

2.4.1. Uscarea

Reprezintă operația de îndepărtare totală sau parțială a umidității dintr-o substanță medicamentoasă sau produs vegetal.

Ea nu este o operație obligatorie, aplicându-se atunci când materialul respectiv depăşeşte limitele de umiditate admise de farmacopee (acele procente care nu determină schimbări în structura materialului).

Conținutul în umiditate al unui solid este umiditatea exprimată în Kg, a unui kilogram de produs solid uscat (fără umiditate).

De exemplu: un conținut în umiditate de 0,4 înseamnă că 0,4 kilograme de apă se pierd prin uscarea completă a unui kilogram din solidul respectiv.

Cu alte cuvinte, umiditatea unui material solid reprezintă cantitatea de apă care poate fi îndepărtată prin uscare completă.

Uneori, ea se exprimă prin conținutul în umiditate % (CU) care se exprimă procentual).

$$CU\% = \frac{greutatea.apei.din.proba}{greutatea.probei.uscate} \times 100$$

Limita de umiditate reprezintă procentul de umiditate care nu determină schimbări în structura materialului.

În F.R. X ***se întâlneşte monografia intitulată*** „Pierdere prin uscare”.

Prin procedeele prevăzute în monografie se stabileşte masa compuşilor volatili de orice natură din substanțele farmaceutice, produsele vegetale sau preparatele farmaceutice, pierdute în anumite condiții de temperatură, presiune şi timp, specificate în monografiile respective.

Limitele admise se exprimă în grame şi se calculează procentual (PPU – pierdere prin uscare).

$$PPU\% = \frac{greutatea.apei.din.proba}{greutatea.totala.a.probei.umede} \times 100$$

$$CU\% = \frac{PPU}{100 - PPU} \times 100$$

Astfel F.R.X prevede:

Argintul coloidal cel mult 3,0%;
Sulfatul de atropină 2,5 – 4,0%
Sulfatul de sodiu 53,0 – 56,0%
Florile de gălbenele cel mult 13,0%.

Frunza de izmă bună cel mult 13,0%
Fructul de anason dulce cel mult 9,0%

Conform F.R. X pierderea prin uscare se determină (se face) la:

1. excicator în prezența unor substanțe deshidratante (acid sulfuric, pentoxid de fosfor, clorură de calciu anhidră, silicagel anhidru); operația se efectuează la temperatura camerei timp de 24 de ore, dacă nu se prevede altfel.
2. etuvă la 105^{0}C, timp de 3-4 ore, dacă nu se prevede altfel.
3. vid în etuvă sau în exicatoare speciale, la o presiune de cel mult 2,7 kPa (20,3 mmHg), dacă nu se prevede altfel.

Scopurile uscării:

- uşurează pulverizarea. Umiditatea imprimă o oarecare elasticitate materialelor fapt care îngreunează pulverizarea şi în plus, se înlătură aglomerarea pulberilor care devin mai uşor de sfărâmat.
- uşurează manipularea, transportul şi depozitarea, ca urmare a reducerii volumului şi greutății probei.
- asigură o mai bună conservare. În absența microorganismelor, multe reacții chimice, fizice şi enzimatice sunt oprite sau întârziate.

Uscarea permite totodată:

- obținerea unor preparate farmaceutice de exemplu: extracte uscate.
- prelucrarea unor substanțe medicamentoase cu apă de cristalizare în forme farmaceutice (sulfatul de sodiu cristalizat cu 10 molecule de apă este transformat în sulfat de sodiu anhidru);
- prelucrarea granulatelor uscate în comprimate;
- transformarea unor produse lichide în pulberi (soluții extractive, liofilizate/antibiotice, vaccinuri etc.).

Produsele lichide care prin uscare se transformă în pulberi sunt:

- soluții extractive obținute din produse vegetale, animale sau din culturi în urma biosintezei sau bioconversiei;
- plasma umană;
- seruri;
- vaccinuri;
- suspensii din tulpini microbiene;

Se aplică uscarea pentru plasmă, seruri, vaccinuri şi suspensii microbiene care trebuie păstrate mai mult timp.

Apa, dintr-un material, se poate găsi legată de acesta sub diverse moduri:

- *apa de cristalizare (apa de constituție)* este apa legată chimic de moleculele de substanță activă.

Acest tip de apă este greu de îndepărtat fără deteriorarea materialului, deoarece temperatura necesară evaporării trebuie să fie suficient de mare, astfel încât, să asigure ca tensiunea de saturație a capilarelor să depăşească tensiunea de vapori a aerului ambiant. Nu se îndepărtează complet.

- *apa legată prin procese fizco-chimice.*
  - apa de adsorbție chimică, prin forțe Van der Waals, prin forțe electrostatice;
  - apa legată osmotic de produse cu caracter coloidal (care au proprietăți de gelificare);

Acest tip de apă se îndepărtează parțial şi mai uşor decât apa de constituție.

- *apa liberă.* Legată prin procese mecanice; este formată din apa condensată în capilarele de la suprafața porilor. Se îndepărtează cel mai uşor.

Mecanismele uscării. Teoria uscării. În general, în timpul uscării are loc transferul apei din stare lichidă în stare gazoasă (vapori), cu excepția liofilizării, unde transformarea (trecerea) apei se face inițial în solid (prin înghețare la presiune redusă) şi apoi, transformarea gheții în vapori.

Uscarea presupune deci un transfer de masă, ca şi un transfer de căldură (energie), în cazul uscării prin metode termice.

Viteza de uscare a materialelor depinde de doi factori importanți, în cazul în care transferul căldurii se face prin convecție.

1. Viteza de evaporare a apei de la suprafața solidului,
2. Viteza de migrare a apei (viteza de difuziune) din interiorul solidului către suprafața sa.

Pentru ca uscarea să fie corectă este necesar ca inițial, viteza de difuziune să fie mai mare decât viteza de evaporare a apei de la suprafață, adică uscarea să se facă rapid.

În acest mod se evită pierderea umidității doar de la exterior şi formarea unei cruste care împiedică pierderea apei din interior.

Conform legii lui Dalton:

$$v = k\frac{S(F-f)}{p}$$

în care:

v – viteza de vaporizare (numărul de molecule gazoase volatilizate în unitatea de timp Kg/h)

k – constanta depinzând de natura substanței de uscat şi de condițiile de lucru;

S – suprafața supusă uscării (m^2)

F – tensiunea maximă de vapori (tensiunea vaporilor saturați) de la suprafața produsului supus uscării (mmHg)

f – tensiunea (presiunea) vaporilor atmosferici aflați la suprafața solidului (mmHg)

p – presiunea atmosferică

De aici decurg şi măsurile practice care se pot lua pentru a grăbi uscarea (a mări viteza de uscare):

1. pulverizarea înainte de uscare; întinderea solidului în strat subțire.
2. temperatura. La evaporarea apei se absorb calorii (de la agentul termic, aer ambiant, aerul din etuvă). Prin încălzire se măreşte valoarea TwE□.

a). uscarea în aer liber: este o metodă de uscare naturală, simplă, care constă în expunerea la aer la o temperatură de 20-30^{0}C şi care se aplică substanțelor termolabile şi care nu sunt influențate de agenții atmosferici (aer, lumină).

Se utilizează pentru:

- produsele vegetale ale căror principii active sunt relativ stabile la agenții atmosferici;
- pentru uscarea preliminară a unor substanțe medicamentoase eflorescente ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$, $Na_2SO_4 \cdot 12H_2O$);
- substanțe termostabile dar care la o temperatură de aproximativ 30^{0}C se dizolvă în apa de cristalizare formând cruste.

O serie de metode se bazează pe uscarea artificială.

b). uscarea în camere cu aer cald (sau dulapuri uscătoare). Necesită un timp de uscare mai scurt decât metoda precedentă şi utilizează o cantitate mai mare de material. Operația are loc în incinte prevăzute cu rafturi pe care se dispune materialul de uscat, sau tăvi din țesături metalice iar aerul cald generat de un radiator aflat la partea inferioară circulă printre rafturi, antrenând umiditatea la partea superioară a incintei, pe unde se face evacuarea acesteia.

c). uscarea în etuvă (F.R. X). Se efectuează în etuve termostatate, încălzite electric, pe rafturile căreia este aşezat materialul de uscat (pe tăvi). Se utilizează pentru cantități mici de material. Conform F.R. X probele se mențin la 105^{0}C, timp de 3-4 ore dacă nu se prevede altfel în monografia respectivă. Proba se răceşte, se cântăreşte şi se usucă din nou câte o oră până la masă constantă. Se aplică substanțelor termostabile.

Metodele descrise mai sus sunt metode de uscare statice.

Următoarele metode fac parte din categoria metodelor de uscare dinamice.

d). uscătoare în pat fluidizat. Folosesc mişcarea turbionară a materialului de uscat. Pulberea este introdusă într-o incintă care este străbătută (traversată) de jos în sus de un curent de aer cald (ascendent) introdus pe la partea inferioară prin perforațiile unei plăci înclinate pe care este dispus materialul de uscat.

Curentul de aer ascendent provoacă o ridicare şi o amestecare a pulberii (într-o mişcare turbionară/turbulent care seamănă cu un lichid în fierbere) care permite o uscare completă, rapidă şi uniformă a materialului (datorită suprafeței mari de contact şi posibilității de reînnoire continuă a acesteia). Această metodă are dezavantajul că turbulența materialului poate produce pulverizarea (frecarea) unor materiale obținându-se particule fine care pot înfunda filtrele şi pot conduce la pierderea particulelor fine. Este un procedeu modern în care randamentul este maxim.

Au capacitate diferită, mergând până la 200 Kg; durata de uscare este de circa 20-40 minute.

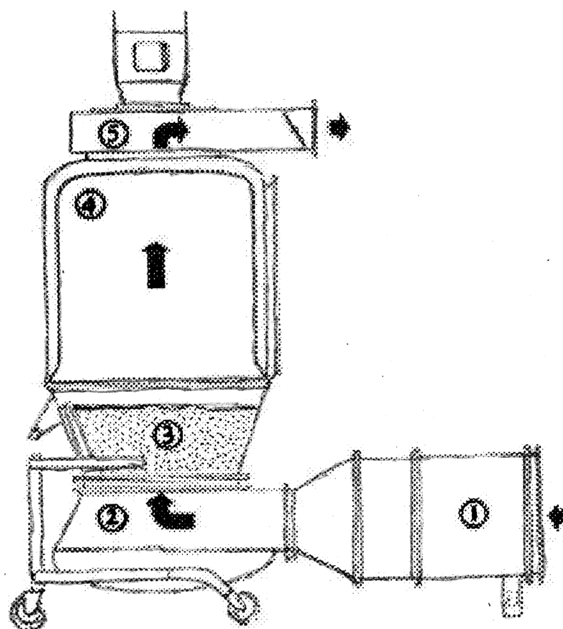


Fig.nr.56. Uscător în pat fluidizat: 1 – pătrunderea aerului cald; 2 – sita inferioară a containerului; 3 – produsul supus uscării; 4 – filtrul final; 5 - exhaustor

Toate dispozitivele menționate (aer, dulapuri uscătoare, etuve, pat fluidizat) funcționează discontinuu.

Există şi uscătoare cu funcționare continuă:

- tunele de uscare (uscătoare cu bandă);
- uscătoarele în contracurent (tobe de uscare rotative).

e). tunele de uscare (uscătoare cu bandă). În tunelele de uscare (de exemplu: tunelul uscător), substanța este introdusă în flux continuu pe la una din extremitățile uscătorului, străbate tunelul şi iese uscată pe la cealaltă extremitate.

Substanța este dispusă în strat subțire pe platouri sau pe vagonete purtătoare aşezate pe o bandă transportoare fără sfârşit (antrenată de nişte role într-o mişcare continuă). Mişcarea aerului cald făcându-se în acelaşi sens sau în contracurent cu cea a benzii care străbate tunelul.

Tunelele de uscare pot avea mărimi diferite şi pot fi prevăzute cu dispozitive automate de control a temperaturii şi umidității relative. Uscarea are loc pe masa (pat) statică a solidului. Sunt potrivite pentru uscarea pe sacră industrial. Timpul este de 20 minute – 5 ore.

f). uscătoarele în contracurent. Uscătorul rotativ (Rotary dryer). Sunt alcătuite dintr-un cilindru înclinat ce se învârteşte în jurul axei sale (cilindru rotativ).

Materialul de uscat se introduce pe la partea superioară a cilindrului (10 m lungime), iar aerul cald pe la partea inferioară, în contracurent cu materialul supus uscării.

Datorită rotației cilindrului materialul este răsturnat, facilitând uscarea particulelor individuale ale pulberii (care nu mai formează un pat static ca în procedeul anterior).

Pentru a mări contactul produsului cu aparatul de uscare, în interiorul cilindrului sunt dispuse, eventual, nişte plăci helicoidale (şicane).

Uscarea se face progresiv; aproape de ieşirea din cilindru produsul sărac în umiditate întâlneşte aer uscat (cu putere de uscare mai mare, în timp ce la intrare în cilindru întâlneşte un aer umed incapabil să realizeze o uscare bruscă la suprafaţă; se evită astfel formarea de cruste. Se foloseşte pentru cantităţi mari. Uscarea este rapidă (4 tone pe oră).

g). uscătoare prin pulverizare (prin dispersie, prin nebulizare, Spray dryers). Uscare din soluţii diluate sau suspensii.

Este improprie denumirea de uscătoare prin atomizare. În această metodă substanţa de uscat se transformă într-o soluţie sau o suspensie care se dispersează apoi în picături foarte fine (cu ajutorul unui dispozitiv de pulverizare - injectori, cu aer comprimat, centrifugare, cu discuri) într-un curent de aer foarte cald 100^0C sub presiune, care transformă instantaneu picăturile în particule foarte fine ($\leq 100\mu m$) de pudră (prin evaporarea apei) şi echidimensionale (sferice, poroase, cu densitate mare, care se dizolvă uşor şi au o curgere foarte bună).

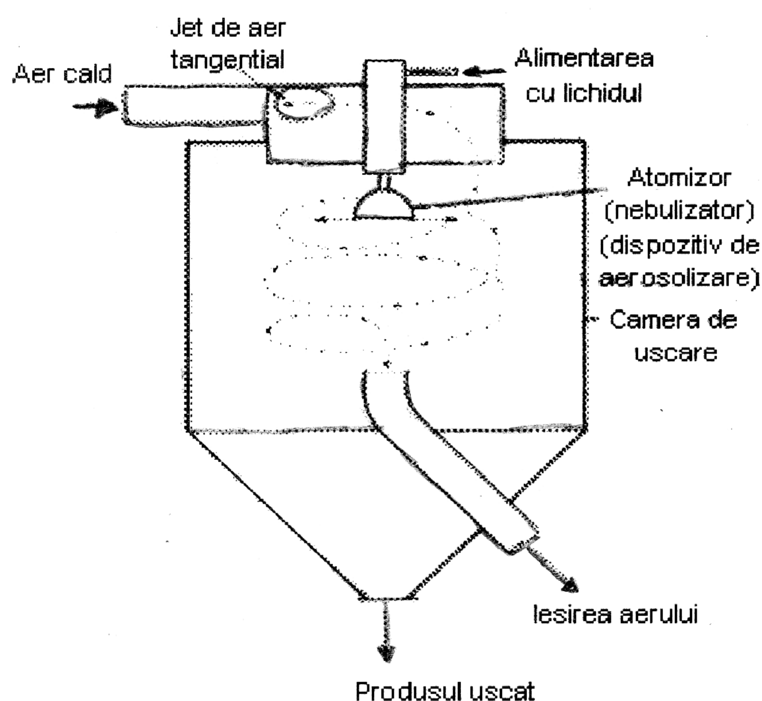


Fig.nr.57. Schema unui uscător prin aerosolizare

Prin această metodă:

- se măreşte suprafaţa de contact dintre materialul de uscat (transformat în picături foarte fine) cu aerul cald;
- uscarea se execută într-un timp foarte scurt;
- se aplică produselor cu principii active termolabile, oxidarea fiind minimă. Se poate opera în incinte cu gaze inerte. Solvenţii volatili utilizaţi pot fi recuperaţi.

Se aplică:
- la microîncapsularea vitaminelor A şi D;
- pulberilor direct compresibile;
- extractelor uscate;
- preparatelor enzimatice;
- preparatelor hormonale;
- în alte industrii, la obținerea laptelui praf, a săpunului, a detergenților.

2. Uscarea prin conducție. Constă în transferul căldurii prin contactul direct al materialului de uscat cu o suprafață încălzită.

În acest procedeu se utilizează:

Uscătoare cu cilindrii sau cu valțuri (drum dryer) toba de uscare. Uscare din soluții diluate sau suspensii.

Dispozitivul are doi sau mai mulți cilindri (care se rotesc în jurul axului lor orizontal), încălziți în interior cu vapori de apă (aburi) sau cu aer cald. Aceştia au diametrul 0,75-1,5 m şi lungimea 2-4 m.

Aplicarea materialului de uscat se face:
- prin imersia lor într-o cuvă care conține soluția sau suspensia substanței de uscat;
- sau prin stropirea directă a cilindrilor cu soluția sau suspensia respectivă (seamănă cu uscarea prin spray, aerul cald sub presiune fiind încălzit de cilindrii).

În timpul unei rotații a cilindrilor, pe suprafața lor se antrenează un strat subțire (asemănător unui film) de material (aflat sub formă lichidă, soluție sau suspensie) care se usucă într-un timp scurt (5-30 de secunde), fiind apoi detaşat cu ajutorul unei rachete (cuțit, bisturiu) şi ulterior pulverizat.

Produsul obținut se prezintă sub formă de fulgi, convenabil diferitelor scopuri.

Parametrii critici care trebuie controlați se referă la:
- viteza de alimentare cu soluție au suspensie de uscat;
- viteza de rotație a cilindrilor;
- temperatura;
- grosimea filmului.

Uscarea este suficient de rapidă, evitându-se ridicarea temperaturii şi deci o alterare termică.

Se aplică pentru:
- produsele din lapte;
- produsele din amidon;
- săruri de zinc;
- suspensii de caolin şi oxid de zinc;
- uscarea extractelor.

Etuve cu vid. F.R. X: uscarea în vid: se efectuează în etuve sau exicatoare speciale, conform prevederilor din monografia respectivă. Presiunea este de cel mult 2,7 KPa (20,3 mmHg).

Se folosesc etuve special construite dintr-un material rezistent, închise ermetic, legate cu o pompă de vid şi un condensator dispus la partea superioară, ce elimină vaporii de apă din circuit.

Produsul este aşezat pe platouri, pe etajele etuvei, care sunt construite din tuburi sau plăci încălzite electric sau prin circulația unui fluid încălzit (aer cald, aburi).

Aparatul rotativ de uscare în vid. Roaevaporator. Este alcătuit dintr-un:

- cilindru rotativ. Axa de rotație nefiind obligatoriu axa cilindrului.
- sau un cilindru fix cu palete rotative ce ridică produsul.

Cilindrul este legat de o pompă de vid şi un condensator. El are pereți dubli prin are circulă vapori de apă sau aer cald.

3. Uscarea prin iradiere termică. Foloseşte energia calorică a unor radiații care pot traversa spațiul ori se pot propaga prin atmosferă, fără pierderi.

Dacă radiațiile cad pe un corp care le poate absoarbe, ele apar sub formă de căldură, cu excepție părții reflectate sau transmise.

Cele mai folosite radiații sunt:

- radiațiile I.R.;
- radiațiile de înaltă frecvență (microunde).

Radiațiile I.R. Acționează ca sursă de căldură latentă. Cele mai eficace sub aspect caloric au lungimea de undă 10 000 – 12 000Å (12 000 – 16 000 după alți autori), care au capacitate de penetrare în materialul de uscat.

Ele au dezavantajul că sunt absorbite foarte rapid, determinând uscarea stratului de la suprafața materialului, şi nu pot penetra în interiorul masei umede, de acea se folosesc relativ rar.

Ca sursă de iradiere se foloseşte lampa cu incandescență cu filament de wolfram la care s-a făcut ecranarea interioară a părții superioare a becului (pentru ca radiațiile să fie orientate într-o singură direcție spre materialul de uscat).

Sursa de iradiere se fixează la 30 cm de produs, în camere, tunele, sau etuve, în are se face uscarea.

Microundele (radiația electrică). Microunele cu lungimea de undă 10 mm -1 m penetrează mult mai bine materialul decât radiațiile I.R.

Radiațiile sunt produse de un dispozitiv electronic (magnetron, megatron) cu o frecvență de 90 – 25 000 MHz în banda de unde ultrascurte.

Produsul de uscat este plasat într-un câmp electric alternativ de înaltă frecvență (2500 MHz).

Când microundele cad pe o substanță cu o structură electronică potrivită (de exemplu apa din materialul de uscat) electronii din molecula respectivă intră în rezonanță cu radiația şi „fricțiunea” moleculară (dintre molecule) rezultată duce la generarea căldurii (care evaporă apa). Penetrarea este bună şi încălzirea solidului este uniformă. Metoda este rapidă. Dă rezultate bune mai ales la uscarea granulatelor.

Deşi este simplă, este foarte costisitoare.

II. Metode de uscare în absența căldurii. Tehnicile de uscare precedente au dezavantajul de a folosi căldura care influențează negativ stabilitatea unor substanțe medicamentoase şi necesită sisteme de uscare perfecționate.

Liofilizarea (uscarea prin înghețare sau congelare).Criodesicarea. Criosublimarea. Metoda constă în transformarea apei, prin congelare, în gheață, urmată de evaporarea sa directă, ca vapori, la temperatură şi presiune scăzută, fără a mai trece prin stare lichidă.

Prin acest procedeu se elimină posibila descompunere a substanțelor sub influența temperaturii şi a oxigenului. Metoda este mai puțin folosită pentru uscarea pulberilor, ci mai ales pentru îndepărtarea apei din soluții sau suspensii (ce conțin vitamine, hormoni, antibiotice), țesuturi animale sau vegetale (produse biologice, plasma umană), extracte, corpuri solide care conțin apă. Acestea sunt supuse congelării şi sublimării gheții formate care se realizează în vid înaintat. După uscare produsele au o structură uscată, friabilă, au caracter liofil (cu afinitate pentru apă, de unde şi denumirea de liofilizare), sunt stabile şi de aceeaşi mărime şi formă ca ale masei inițiale.

Principiul pe care se bazează acest procedeu modern de uscare reiese din examinarea celor trei stări de agregare ale apei: transformarea gheții rezultată din congelarea apei din produse, în vapori este posibilă fără a trece prin starea lichidă. Curba trasată în funcție de presiune şi temperatură şi care delimitează domeniul fiecăruia din cele trei stări de agregare ale apei arată că este suficient de a reduce presiunea sub o valoare minimă, pentru a evita trecerea gheții în stare lichidă în urma unei ridicări de temperatură, cu alte cuvinte, gheața se poate volatiliza. Curba sublimării gheții pune în evidență temperaturile de vaporizare ale gheții, în funcție de presiunea ambiantă, din care se vede că operația de sublimare a acesteia poate fi practic relativ uşor de realizat.

Schematic, o instalație de criodesicare este formată dintr-o camera de uscare A (sau de vaporizare), în legătură cu un condensator B, la rândul său în legătura cu o sursă de vid (figura de mai jos). În ambele spații se introduc sisteme refrigerente, care determină temperatura din aceste camere. În camera A se introduce produsul de uscat, care este congelat. Dacă presiunea realizată de pompa de vid este inferioară tensiunii de vapori ai apei congelate, ghiața sublimă şi vaporii de apă sunt aspirați spre sursa de vid, evacuându-se din camera de uscare. În drumul lor, vaporii întâlnesc suprafața condensatorului B, a cărei temperatura este net inferioară şi determină recondensarea vaporilor, a căror tensiune este inferioară tensiunii camerei. În acest fel, condensatorul joacă rolul de captare a vaporilor de apa, pentru a nu dăuna instalației de vid. După principiul general al distilării, simplul dezechilibru al tensiunilor de vapori dintre camera A şi B este suficient pentru a determina sublimarea şi transferul acestor vapori, sursa de vid având rolul de accelerator.

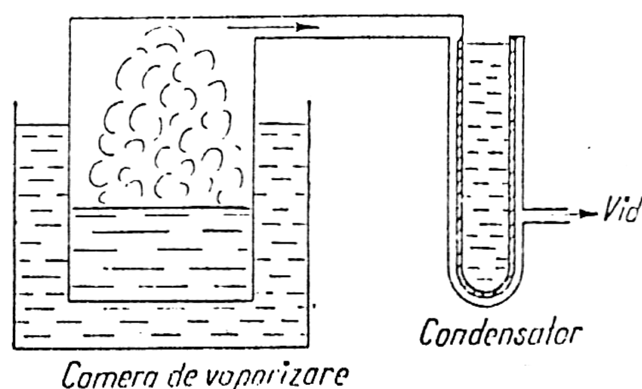


Fig.nr.58. Schema principiului criodesicării

În realizarea practică a operației de criodesicare, trebuie să se țină seama de cele trei faze esențiale ale procedeului, şi anume: congelarea, sublimarea şi conservarea materialului uscat.

Temperatura camerei de uscare trebuie asigurată suficient de scăzută, pentru a se evita orice topire parțială, dar să fie inferioară condensatorului, pentru a se asigura o diferență suficientă distilării; în general se utilizează temperatura de –35 - –40^{0}C. Când produsul ajunge la a umiditate reziduală de 5%, el poate suporta o creştere a temperaturii chiar până la +25 – +30^{0}C, ajungându-se la un conținut în umiditate de cel mult 1%.

Temperatura condensatorului trebuie să fie menținută la valori foarte reduse pentru a reține toți vaporii de apă; ea se fixează de obicei la –50^{0}C.

Sursa de vid trebuie să fie foarte energică, pentru a se realiza o presiune ambiantă inferioară tensiunii de vapori din camera de uscare. În general se lucrează la un vid de 10^{-3}–10^{-5} torri.

Conservarea produsului uscat se face prin condiționarea în fiole, flacoane de sticlă, care se închid prin topire la flacără, sau cu dopuri, care asigură o închidere ermetică. În timpul condiționării aerul încăperii trebuie să fie perfect deshidratat, sau se face în prezența unui gaz inert, de asemenea, deshidratat.

Aparatura utilizată la liofilizare, în general, este compusă din:

Camera de uscare, în care se face congelarea şi sublimarea. Aparatele folosite inițial aveau un congelator separat de camera de uscare. Trecerea materialului din camera de congelare în cea de uscare, respectiv sublimare, comportă riscul unei topiri parțiale a gheții prin încălzire. În aparatele actuale, congelarea se face pe nişte platouri ale camerei de uscare.

Condensatorul dispus în imediata apropiere a camerei de uscare prezintă o mare suprafață, pentru a reține într-un timp scurt toți vaporii formați. Pereții condensatorului sunt refrigerați cu ajutorul unui amestec de alcool şi zăpadă carbonică sau cu freoni.

Sisteme refrigerente, care asigură răcirea la temperaturile menționate, constituite din amestecuri în diferite proporții de alcool şi zăpadă carbonică,

întrebuințate în aparatele experimentale sau semiindustriale, amestecuri introduse în bacuri în care se plasează camera de uscare şi condensatorul.

În cazul instalațiilor industriale, refrigerarea este obținută cu ajutorul unor compresoare frigorifice; răcirea survine prin detența de fluide frigorigene în interiorul unor platouri care constituie elementele reci şi care transmit temperatura scăzută mediului ambiant. Ca agenți de refrigerare se utilizează derivații clorurați şi fluorurați ai metanului, cunoscuții sub numele de freoni, frigon, arcton, genetron etc.

Pompele de vid şi dispozitivele de reglare automată a parametrilor de funcționare a instalațiilor completează piesele esențiale ale oricărui dispozitiv modern de criodesicare.

Uscarea în exicator (F.R. X). Se efectuează în prezența unor substanțe deshidratante (conform F.R. X: acid sulfuric, pentoxid de fosfor, clorură de calciu anhidră, silicagel), la temperatură normală, sub vid, 24 de ore, apoi câte 6 ore până la masă constantă.

Substanțele deshidratante (vide de apă) acționează prin micşorarea tensiunii de vapori din spațiul de uscare (f), accelerând uscarea. Totuşi, metoda este mai puțin recomandată (datorită capacității limitate de uscare) pentru uscare şi mai mult pentru păstrarea produselor, când silicagelul se introduce în capacul recipientelor pentru a evita rehidratarea produsului în timpul păstrării. Silicagelul se asociază cu o sare de cobalt, când forma anhidră are culoarea albastră, iar cea hidratată are culoarea roşie.

20.4.2. Mărunțirea şi pulverizarea

- **Mărunțirea** (sfărâmarea - concasarea).

Sfărâmarea este o operație preliminară, care se întâlneşte în procesul tehnologia de obținere a pulberilor.

Mărunțirea este operația de divizare grosieră, prin care un corp solid (sub formă de bucăți mai mari) este adus în fragmente de dimensiuni cuprinse de la câțiva cm la 1 mm.

Se întâlneşte în cazul produselor vegetale.

Conform F.R. X: sita I – fragmente mari
sita II – fragmente mijlocii
sita III – fragmente mici

- **Pulverizarea (măcinarea)**

Este o operație de reducere a dimensiunilor particulelor unei substanțe solide, sub acțiunea unei forțe mecanice care intervine asupra forțelor de coeziune dintre particulele materialului de pulverizat.

În domeniul farmaceutic, pulverizarea urmăreşte transformarea materiilor solide în particule cu dimensiuni mai mici de 1mm (conform F.R. X mai mici de 0,8 mm, corespunzător sitei IV, până la dimensiuni de ordin coloidal, produsul obținut fiind o pulbere).

În general în cazul substanțelor solide nu se poate face o delimitare netă între mărunțire şi pulverizare, pulverizarea fiind precedată de mărunțire, de obicei mărunțirea are un rol secundar, putând lipsi.

Scopul (obiectivele) pulverizării

1. asigurarea omogenității pulberilor compuse. Omogenitatea şi dozarea corectă sunt asigurate prin folosirea unor substanțe cu dimensiuni cât mai apropiate şi fin pulverizate; prin reducerea diferenței de mărime a particulelor se evită separarea (segregarea) lor.

2. manipularea mai uşoară a materialelor voluminoase.

3. accelerarea unor operații fizice de prelucrare a substanțelor (devin mai mici): uscarea, extracția, dizolvarea, etc.

4. asigurarea unei resorbții mai bune a substanțelor medicamentoase în organism.

Se execută la nevoie, deoarece prin această operație creşte suprafața specifică a pulberii.

Pentru caracterizarea modului de pulverizare se utilizează termenul de grad de diviziune (de mărunțire).

Gradul de mărunțire – n – (de diviziune, de finețe) reprezintă raportul dintre:

- dimensiunea medie inițială – D – a particulelor produsului (înainte de mărunțire);
- dimensiunea medie – d – a particulelor la sfârşitul operației.

$$n = \frac{D}{d}$$

Pulverizarea necesită un consum important de energie mecanică, care depinde de:

- cantitatea de material de prelucrat;
- natura materialului: duritatea suprafeței (friabil, elastic, plastic), inclusiv natura principiilor active din produsul vegetal; ex. sita V pentru produsele vegetale ce conțin substanțe puternic active;
- conținutul în umiditate;
- gradul de finețe dorit;
- tipul de utilaj folosit;

Pulverizarea se poate realiza, în funcție de structura materialului, prin:

- tăiere şi măcinare: produsele vegetale;
- despicare: produsele friabile;
- strivire şi lovire: produsele dure;
- forfecare: produsele moi.

În aceste cazuri forțele mecanice acționează diferit.

Mecanismele pulverizării solidelor *(mecanismele fragmentării solidelor.*

Pulverizarea are loc prin intermediul unui proces de fisurare sau spargere, care se propagă discontinuu în material şi determină ruperea legăturilor în masa acesteia.

De obicei, la pulverizare acționează simultan mai multe forțe, aşa cum am menționat mai sus, iar comportamentul la pulverizare este determinat nu numai de forța aplicată ci şi de natura materialului. Operația de pulverizare decurge diferit în farmacie şi industrie.

În farmacie, operația se execută cu ajutorul următoarelor instrumente: mojar, piuliță, râşniță, mori de construcție specială, foarfece, cuțite (pentru produsele vegetale friabile.)

Reguli practice la pulverizarea în farmacie

- proprietățile substanței imprimă modul de pulverizare;
- fiecare component se pulverizează separat;
- pulverizarea se execută în loc uscat;
- se pulverizează deodată cantități mici;
- sensul de triturare este de la dreapta la stânga;
- substanțele care se descompun nu se triturează energic: săruri de mercur, clorat de potasiu, azotat de argint, săruri de argint coloidal, etc.;
- substanțele toxice, iritante se pulverizează în mojar acoperit sau la nişă; ex.: rădăcina de ipeca, frunzele de digitală, clorura mercurică;
- substanțele volatile, mirositoare, colorante se pulverizează în mojare folosite exclusiv în acest scop;
- substanțele toxice şi puternic active se prelucrează în mojare cu pereți lucioşi sau cu porii acoperiți de o substanță inertă, triturată anterior.

Aspecte particulare, legate de pulverizare, prezintă unele substanțe medicamentoase.

Substanțele solide sau cele care sunt elastice se pulverizează prin intermediu:

- fix: zahăr (secară cornută, semințe de dovleac, vanilină);
- volatil (efemer): alcool, eter, cloroform (iod, mentol, acid boric, anestezină);

Unele pulberi necesită metode particulare de pulverizare:

- pulverizare prin radere, pentru substanțele care se încălzesc şi se înmoaie: cetaceu, parafina solidă, ceara, stearina, untul de cacao, înlocuitorii untului de cacao;
- pulverizare prin frecare pe sită: se întâlneşte în cazul substanțelor cu densitate mică, care se aglomerează prin păstrare; ex. oxid de magneziu, carbonat de magneziu;
- pulverizare pin porfirizare. Se execută pe plăci de porfir (o rocă vulcanică cu feldspat, foarte dură, şlefuită/lustruită) sau pe plăci de sticlă cu granulație fină. Pistilul de porfir are o extremitate plată, uşor concavă la bază.

Se utilizează mai rar bagheta sau spatula.

Prin aceste procedee se pulverizează:

- substanțe uscate, solubile în apă, dar care se alterează în prezența ei: săruri de bismut, mercur, fier metalic,

- substanțe insolubile, care sunt umezite cu o cantitate mică de apă: carbonat de calciu, fosfat de calciu.

Porfirizarea se aplică pentru pulberile utilizate în stomatologie (foarte fine).

Conform F.R. X: pulverizarea se realizează integral, fără reziduu. Un eventual reziduu la cernere se pulverizează din nou şi se încorporează în amestec.

Pulverizarea cu reziduu este admisă pentru rădăcina de Ipeca, la care principiile active sunt localizate în țesuturile dure (lemnoase).

Pulverizarea în industrie. Un criteriu important în alegerea metodei sau dispozitivului de pulverizare este cel privind consumul rațional de energie, deoarece o mare parte din energia mecanică utilizată se transformă în energie calorică, se micşorează vâscozitatea unor produse, iar creşterea temperaturii poate fi dăunătoare unor substanțe medicamentoase.

Alegerea morii se face în funcție de gradul de pulverizare dorit şi natura materialului.

Echipamentul folosit în industrie conduce la obținerea unor pulberi cu grade diferite de finețe.

Tabel 18. caracteristici ale concasoarelor şi morilor industriale

$\phi \geq 0.1mm$	Concasoare grosiere	5 – 10 mm
	Concasoare fine	0,1 – 5 mm
	Mori cu bile Mori cu planetare	
$\phi \leq 0.1mm$ *(100 µm)*	Mori centrifugale	0,1 mm
	Mori coloidale şi micronizatoare	20 µm

Tipuri de concasoare. Concasoarele diferă în funcție de construcția lor.

Concasor cu filtru (Tăvălugul Colergan. Moara cu pietre verticale). Este asemănător celui folosit pentru cereale. Mărunțirea se realizează prin zdrobirea materialului între suprafețele de măcinare ale pietrelor (doi cilindrii de piatră, grei) şi ale albiei (în care ei se rotesc). Tăvălugul Colergan – nu este identic cu concasorul. S. Leucuța îl tratează la mori.

Concasor cu fălci. Are două plăci masive din oțel care sunt dispuse în forma literei V una față de alta. La acest concasor mişcarea este reglată de un ax excentric, care măreşte sau micşorează spațiul ce separă fălcile (o falcă este fixă şi un mobilă) între care este sfărâmat materialul.

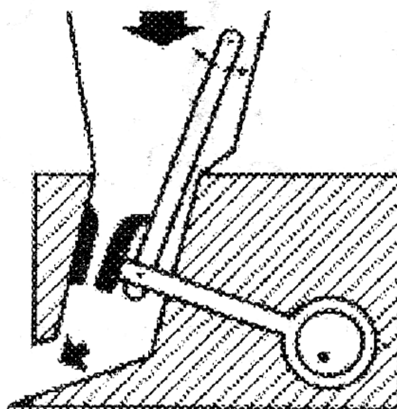


Fig.nr.59. Concasorul cu fălci

Concasoare cu cilindrii netezi sau crenelați. Aceste concasoare sunt alcătuite din doi cilindrii dispuşi orizontal şi paralel, care se rotesc în sens contrar, între care este frecat materialul de mărunțit; gradul de mărunțire este determinat (reglat) prin apropierea sau distanțarea cilindrilor.

Concasoare cu valțuri. Unele concasoare au, în loc de cilindrii, perechi de valțuri care funcționează pe aceleaşi principii.

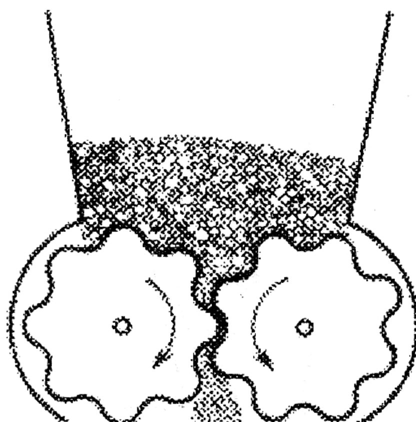


Fig.nr.60. Concasorul cu cilindri

Concasorul cu ciocane (mori centrifugale). Este constituit din una sau două camere cilindrice, dispuse orizontal, blindate cu oțel dur, în care se roteşte un arbore pe care sunt articulate nişte lame de oțel dreptunghiulare (sau ciocane).

În timpul funcționării, datorită forței centrifuge, ciocanele iau o poziție radială, iar materialul este mărunțit prin lovire şi frecare de către ciocane şi pereții camerelor.

Lucrează continuu, cu viteză mare, cu randamente superioare.

Este folosit pentru pulverizarea substanțelor elastice şi fibroase, nu pentru substanțe cu duritate mare. Funcționează prin lovire şi strivire.

Mori cu bile. Se folosesc pentru măcinare (pulverizare) grosieră, fină, foarte fină.

Acționează prin lovire, strivire şi triturare (frecare).

În farmacie se pot folosi cele de mici dimensiuni.

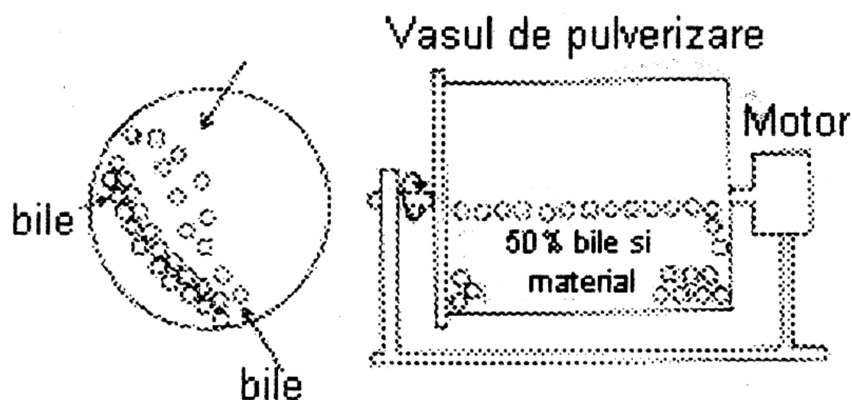


Fig.nr.61. Moara cu bile cu cilindru rotativ

Sunt alcătuite dintr-o tobă (tambur) cilindric sau sferic, confecționate din oțel sau porțelan (sau metale); bilele sunt din acelaşi material ca toba şi au mărimi diferite.

Produsul se aduce în tobă, se închide etanş apoi, se învârteşte în jurul axului orizontal (longitudinal).

În timpul rotirii bilele se ridică până a o anumită înălțime, antrenând şi materialul de pulverizat. Printr-o turație optimă, bilele ajunse la jumătatea drumului cad în cascadă lovind particulele de produs şi acționând prin lovire şi strivire, cele mari, şi cele mici prin frecare şi triturare.

Bilele au un anumit diametru (care poate fi diferit, pentru o pulverizare mai bună), corelat cu diametrul tobei (maxim 1/24).

Toba trebuie încărcată până la o anumită valoare din capacitatea ei (40%) şi trebuie să aibă o anumită viteză de rotație

La o turație prea mare bilele se lipesc de pereți datorită forței centrifuge; dacă turația este prea mică, bilele nu se ridică.

Turația optimă este de 40 – 120 turații/minut, reprezentând 2/3 din turația critică (fiind turația minimă la care bilele nu mai cad şi rămân lipite de peretele tobei).

Are dezavantajul că lucrează discontinuu, cu randament mic, produc zgomot.

Avantaje:

- operația se face în spațiu închis, deci se evită formarea prafului în atmosferă (pericol în cazul substanțelor iritante şi toxice);
- se obțin particule foarte fine;
- nu necesită consum mare de energie;
- odată cu pulverizarea se realizează şi amestecarea, obținându-se direct şi pulberi compuse.

Dezavantaje:
- lucrează discontinuu;
- au randament mic;
- produc zgomot.

Pentru a mări forța de pulverizare se folosesc mori cu bile şi planetare, la care la forța de gravitație a bilelor se adaugă forța centrifugă a tobei care se roteşte în jurul unui ax vertical.

Mori cu jet. Sau mori cu energie fluidă, micronizatoare (fiind lipsite de organe în mişcare – câteva valțuri cu muchii).

În aceste mori, particulele de pulverizat sunt antrenate printr-un curent de aer, gaz inert sau vapori, sub presiune, într-o incintă astfel concepută, încât, particulele suferă un număr mare de şocuri (se lovesc unele de altele şi de peretele morii).

Se pulverizează materiale care se sfărâmă uşor prin lovire, la impact violent cu viteză mare.

Un tip special îl reprezintă moara tubulară cu jet care funcționează pe acelaşi principiu, conducând la pulberi constituite din particule regulate, sferice, poroase (datorită pierderii umidității) care au tendința să-şi recâştige această umiditate în timpul păstrării.

Sunt scumpe.

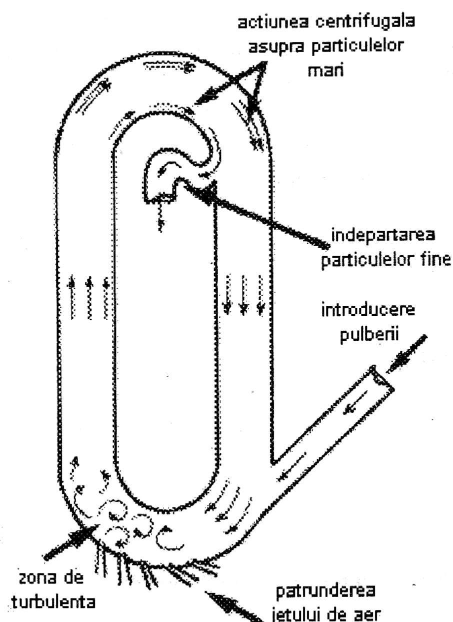


Fig.nr.62. Micronizator cu jet de aer

Alte procedee de pulverizare

1. ***deshidratarea (uscarea) prin nebulizare la rece sau la cald***

vezi cursul anterior

uscarea prin spray

2. *precipitarea fizică (prin precipitare)*

metoda este bazată pe concentrarea şi evaporarea solventului, când se obţin particule cu diametre ce depind de:

- viteza de precipitare (lentă sau rapidă);
- concentraţia soluţiei (diluată sau concentrată);
- temperatură;
- frecvenţa agitării în timpul operaţiei.

De exemplu:

- prin precipitarea rapidă din soluţii calde şi concentrate se obţin particule cu granulometrie variată şi care au tendinţa de a se aglomera;
- prin precipitarea lentă a sluţiilor reci şi mai diluate se obţin precipitate fine, uşoare, formate din particule cu dimensiuni apropiate;

Se obţin precipitate amorfe sau cristaline.

Se pot obţine şi polimorfi: substanţe cristalizate în diverse forme cristaline, cu solubilităţi diferite şi implicit, cu biodisponibilităţi diferite.

În industrie pentru realizarea pulverizării prin precipitare, se folosesc cuve mari în care se introduc soluţiile concentrate, şi care sunt prevăzute cu un agitator care împiedică prinderea în masă a precipitatului, în timpul concentrării solventului.

Se folosesc de asemenea instalaţii cu vid prevăzute cu sisteme de răcire, în care se produce cristalizarea mai rapidă a soluţiei calde.

De exemplu sulful precipitat.

3. *pulverizarea prin hidratare.* Se întâlneşte la oxidul de calciu, care tratat este menajat cu apă. În urma hidratării creşte temperatura (reacţia este exotermă), se evaporă o parte din apă şi se formează hidroxid de calciu sub formă de pulbere foarte fină.

4. *pulverizarea prin sublimare.* Sublimarea este trecerea din stare de vapori în stare solidă.

Se întâlneşte la: carbonat de amoniu, clorură de amoniu, anhidridă arsenioasă, iod, camfor, clorură mercurică, calomel, sulf sublimat – floare de sulf.

5. *pulverizarea prin reacţii chimice.* Prin reacţii de dublu schimb.

1. Glicerofosfat de calciu, clorură de calciu sau orice sare solubilă de calciu + săruri ale acidului fosforic, acidului salicilic / + carbonat alcalin $\rightarrow$ carbonat de calciu care precipită.
2. Nitratul de bismut la o hidratare menajată $\rightarrow$ nitrat bazic de bismut (dermatol)

2.4.3. Amestecarea (omogenizarea)

Este operaţia prin care se urmăreşte realizarea unei distribuţii uniforme (întrepătrundere) a particulelor a două sau mai multor componente ale unui amestec de pulberi, fără ca aceasta să sufere vreo modificare fizică sau chimică.

În sens mai larg, amestecarea este o operație fundamentală care constă în obținerea unei asocieri, pe cât posibil omogenă, din două sau mai multe produse solide, moi, lichide sau gazoase.

Rezultatul acestei operații este un amestec statistic omogen, adică orice fracțiune sau doză din amestecul respectiv, luată la întâmplare, conține aceeaşi constituenți, în aceleaşi proporții ca în totalitatea amestecului.

Un amestec perfect omogen (ideal) este practic irealizabil.

Amestecarea are drept scop diminuarea heterogenității din interiorul unui produs, alcătuit din două sau mai multe faze (solid, semisolid, lichid, gaz).

Condiționează asigurarea unui dozaj corect a substanțelor medicamentoase în forma farmaceutică (pulberi compuse, capsule).

Mecanismul de amestecare a pulberilor. Amestecarea implică, datorită aportului de energie mecanică, mişcarea particulelor solide aflate într-o anumită stare de diviziune, dintr-o parte în alta a sistemului (în interiorul pulberii).

Există trei tipuri de amestecare, care se asociază:

1. *Amestecarea prin convecție* (convective mixing) realizată prin mişcarea în masă a grupelor mai mari sau mai mici de particule în interiorul pulberii, asemănătoare convecției turbulente de la fluide (fierbere).
2. *Amestecarea prin forfecare*, sau alunecare (shear mixing) care se produce prin alunecarea straturilor de pulbere, unele peste altele, în interiorul masei de pulbere (patului de pulbere), când, se formează planuri de alunecare care antrenează acest fenomen de forfecare;
3. *Amestecarea prin difuziune* (diffusive mixing) când mişcările particulelor sunt individuale şi întâmplătoare în interiorul (unui strat de) pulberii, mişcări care modifică poziția unora față de celelalte, asemănător difuziunii lichidelor.

În procesul de amestecare acționează trei tipuri de forțe:

- forțe de gravitație;
- forțe de centrifugare;
- forțe de frecare.

Aceste forțe depind de un număr mare de parametrii, legați de:

- materialul supus amestecării (substanțele de amestecat);
- aparatura folosită;
- condițiile de realizare a amestecării.

Factorii (parametrii) care influențează amestecarea depind de:

- substanțele medicamentoase;
- echipamente;
- condițiile de lucru.

1. Factori legați de substanțele de amestecat

- **caracteristicile granulometrice:** dimensiunea şi forma particulelor.

Particulele echidimensionale (cu formă sferică) se amestecă mai uşor comparativ cu cele de forme variate.

Particulele plate sau aciculare, datorită tendinței lor de aglomerare în fascicule, se omogenizează mai greu prin amestecare.

În pulberile cu particule polidisperse, particulele mai mari formează între ele goluri, în care se interpun (strecoară) particulele mai mici, încât acestea, la sfârşit se pot găsi la fundul amestecului. Din această cauză sunt necesare pulverizarea, cernerea, analiza granulometrică prealabilă, pentru a obține pulberi cu aceeaşi mărime.

- **densitatea particulelor**

Particulele mai dense (grele) vor avea tendință de a cădea la fundul amestecului. Conform F.R. X particulele (pulberile) cu densitate mai mare se adaugă la început, sau altfel spus, pulberile cu densitate mică se adaugă la sfârşit.

- **umiditatea** (higroscopicitatea)

Umiditatea pulberilor determină tendința de aglomerare a acestora, de aceea, amestecarea pulberilor este precedată de uscarea lor.,

- **sarcina electrostatică**

Mişcările violente din timpul amestecării pot desprinde electroni de la suprafața particulelor, care astfel, capătă sarcini pozitive sau negative, respingându-se sau atrăgându-se.

Pentru a evita acest lucru:

- în pulbere se adaugă aerosil 200 (o pulbere cu o suprafață specifică foarte mare) care micşorează desprinderea electronilor de la suprafața particulelor;
- sau la dispozitivul de amestecare, pentru evitarea fenomenului de electrizare nedorit se introduc vârfuri metalice legate cu pământul, pentru a permite sarcinilor să se elimine.

- **proporția componentelor** (raportul cantitativ)

Când proporțiile celor două componente ale unui amestec sunt egale se obține un amestec omogen. Dacă, însă, în amestec, unul dintre componente este în proporție mică, atunci el poate fi inegal repartizat, cu apariția unor zone mai concentrate şi a altora mai diluate.

Acest aspect este semnificativ în cazul pulberilor cu substanțe toxice. De aceea, la prepararea pulberilor titrate cu substanțe toxice, diluarea acesteia cu lactoză (excipient diluant) se face în progresie geometrică (diluare geometrică 1:1, 2:2, 4:4, etc).

- **separarea**

Este antrenată de diferențele între dimensiunile, formele şi densitățile particulelor. Separarea se produce în diverse moduri:

- *separarea prin densitate*: particulele mari, cu densitate mare, se deplasează ascendent;

- *separarea prin percolare*: presupune mişcarea particulelor mici prin golurile create în patul static al pulberii, de particulele mai mari;

- *separarea prin traiectorie*: particulele în mişcare primesc în timpul amestecării energie cinetică. Particulele mai mari au energie mai mare şi au tendința de a se deplasa pe o distanță mai mare în masa pulberii, față de celelalte particule; apare o separare preferențială atât în plan vertical cât şi orizontal.

2. Factori legați de echipamentul folosit (tipul de amestecător)

3. Factori legați de condițiile de lucru (condițiile operatorii)
- tipul de amestecător;
- volumul de pulbere de amestecat (la început se adaugă pulberea cu volum mic);
- mişcarea particulelor în amestec să fie precedată de expansiunea volumului pulberii, pentru ca particulele să poată circula.

Reguli privind reuşita amestecării
- amestecătorul nu se încarcă decât 40-60% din volumul său. Spațiul gol permite patului de pulbere să crească, pulberea îşi măreşte volumul prin afânare, expansiune.
- viteza de rotație a amestecului sau a organelor sale în mişcare este determinată de densitatea particulelor.
- timpul de amestecare depinde de natura materiilor prime şi de tipul (sistemul) de agitare al amestecătorului (brăzdar, panglică, etc.). Un timp optim nu trebuie depăşit pentru că pot separa componentele.

Legat de condițiile de mediu. Dintre condițiile de mediu umiditatea influențează amestecarea, în corelație cu viteza de rotație a amestecătorului.

La umiditate scăzută apar sarcini electrice (sarcini electrostatice) care influențează viteza de difuzie a particulelor în amestecul de pulbere.

Umiditatea prea mare duce la aglomerarea particulelor, rezultând o pulbere neomogenă.

În farmacie amestecarea se face cu metode manuale:
- amestecare în mojare prin triturare;
- amestecare cu spatula sau cu cartela;
- cutii cu bile;
- aparate acționate mecanic: mori cu bile sau amestecătoare cubice, din plexiglas, de mici dimensiuni.

Dacă substanțele sunt în cantitate mică şi au o granulometrie apropiată, amestecarea se face odată cu pulverizarea, prin triturare la mojar.

1. în acest caz, factorul cel mai important este reprezentat de gradul de diviziune al particulelor fiecărui component; fiecare component trebuie să fie de aceea pulverizat, cernut şi apoi amestecat.

2. această operație este influențată de proporția componentelor, de aceea se adaugă la început cele în cantitate mai mică, apoi progresiv celelalte componente în ordinea crescândă a cantității, iar cele cu cantități mai mari se adaugă fracționat.

La pulberile titrate – diluatul se adaugă fracționat.

3. alt factor care influențează amestecarea este densitatea pulberilor componente, aceasta influențează mai puțin omogenitatea, cât mai ales stabilitatea în timp a pulberii. Substanțele cu densitate diferită se amestecă mai greu, de aceea cele cu densitate mare se adaugă la început, indiferent de cantitate (F.R. X).

Timpul de amestecare (1-8 minute este scurt şi dispersarea componentelor nu este atinsă decât în procent de 85-90%), modul sau felul cum se face amestecarea, aducând în mojar pulberea care aderă de pereții acestuia cu o cartelă (raclare – curățare de pe pereții mojarului).

În industrie există 2 categorii de amestecătoare:

1. amestecătoare cu cuva mobilă (amestecătoare rotative sau tambururi – tumbling mixers)

Sunt recipiente închise etanş (după introducerea materialului), incinta rotindu-se în jurul axei sale, în plan orizontal.

Au forme diverse: cilindrice, paralelipipedice (sunt în plan orizontal); cubice, conice, dublu con unite prin baza lor în formă de Y sau V (care furnizează o mişcare mai bună) şi se rotesc în jurul axului vertical (centrifugare).

La rotirea verticală se asigură o mişcare mai complexă decât la rotirea orizontală.

Rotația aparatului antrenează produsul până ce unghiul (dinamic) de repaus este depăşit, moment în care pulberea de deasupra alunecă în jos de-a lungul suprafeței libere.

Are loc o mişcare prin alunecare (forfecare) şi o mişcare prin difuzie.

Viteza de rotație trebuie să fie inferioară vitezei de centrifugare (este de obicei 15-20 ture /minut).

Amestecarea particulelor este ameliorată prin intermediul unor şicane aflate în interiorul dispozitivului, care amplifică amestecarea.

2. amestecătoare cu cuva fixă, cu agitator (agitator mixer)

Agitatorul este un dispozitiv sub formă de lame (helicoidale, formă sigma), palete, şicane sau alte forme (brăzdar, şurub, palete).

Amestecarea depinde de rotirea acestor dispozitive în interiorul incintei; amestecarea se face prin convecție (mişcarea în masă a particulelor).

Exemple de amestecătoare cu cuva fixă şi agitator:

- **amestecător cu panglici.** Au o lamă helicoidală sau două lame helicoidale concentrice care se rotesc într-o cuvă orizontală, semicilindrică.

- **amestecător cu lamă în formă de sigma.** Are două lame ce se rotesc lent, în sens invers, în interiorul cuvei; dau rezultate bune pentru pulberile ce se umectează (pentru granulare);
- **amestecător cu brăzdar.**

Are o incintă cilindrică în care se roteşte un arbore şi un rotor cu palete în formă de brăzdar, aşezate în spirală.

- **amestecător cu şurub**. Acționează de obicei vertical; cuva are formă de con, iar şurubul este perpendicular de-a lungul peretelui. Se mişcă prin rotație transportând pulberea de jos în sus (mişcare ascendentă), apoi aceasta cade datorită gravitației.

  Şurubul se poate roti în interiorul incintei.
- **amestecător cu palete –cu turbină**
- **granulatoare cu viteză înaltă** (high speed granulators)

incinta poate fi sferică, cilindrică, biconică şi este prevăzută cu diametrul apropiat de baza incintei. Prin rotire imprimă particulelor o mişcare helicoidală ascendentă şi ajunse la o anumită înălțime, acestea cad.

20.4.4. Cernerea şi clasarea pulberilor sortarea

Deoarece în urma operației de pulverizare a unui material se obțin particule de mărimi diferite (polidisperse), operația de pulverizare este urmată de operația de cernere.

- **Cernerea**

Reprezintă operația de separare a particulelor de diferite mărimi, rezultate în urma pulverizării, cu ajutorul unei site, când rezultă două fracțiuni:

- una care conține particule mai mici decât dimensiunile ochiurilor sitei şi care se numeşte ***cernut***;
- şi alta care are particule de dimensiuni egale sau mai mari decât dimensiunile ochiurilor unei anumite site şi se numeşte ***refuz***.

Cernerea se aplică:

- după pulverizare, dacă echipamentul folosit la această operație nu este prevăzut cu sită;
- după obținerea unei pulberi compuse (conform F.R. X), în cazul în care cantitatea obținută este mai mare de 20,00 g, pentru obținerea unui amestec uniform;
- atunci când există indicația expresă în acest sens. De exemplu pulberile care intră în compoziția pulberii alcaline pentru soluția Bourget se trec prin sita V - sulfatul de sodiu anhidru (2 g), fosfatul disodic cristalizat cu 2 molecule de apă (4 g) şi carbonatul acid de sodiu (6 g).

În cazuri speciale cernerea are ca scop:

- desfacerea aglomeratelor de pulbere sau a granulatelor după uscare;
- îndepărtarea excesului de pulbere (în cazul granulatelor folosite la comprimate care trebuie separate de o cantitate prea mare de pulbere).

Pentru cernere se utilizează o singură sită.

Clasarea (sortarea). Reprezintă operația de separare a unei pulberi în fracțiuni (grupe) cu domenii înguste ale mărimii particulelor, fiecare grupă conținând (sau având) particule cu dimensiuni apropiate (având limitele superioară şi inferioară diferite).

Clasarea se efectuează cu mai multe site aşezate unele sub altele în ordinea descrescătoare a dimensiunii ochiurilor.

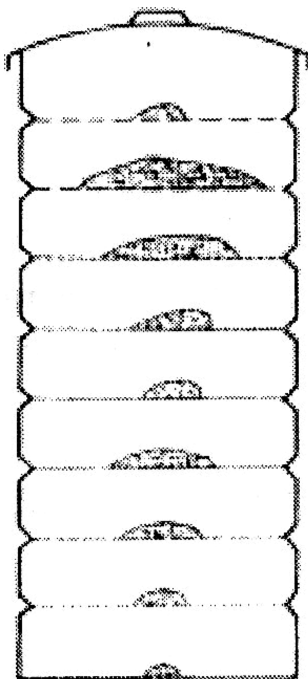


Fig.nr.63. Analiza granulometrică prin sortare

Clasarea pulberilor este folosită în analiza granulometrică, deci în controlul calității pulberilor.

O sită este alcătuită din:

✓ *corpul sitei (cadru sau montură).*

Poate avea diverse forme – rotund sau pătrat – având înălțimea mai mică decât diametrul/latura. Corpul este confecționat din lemn, metal, material plastic sau ebonită. Poate fi prevăzut de capac.

Corpul este antrenat în mişcare prin diferite mecanisme şi angrenaje (electric, sonic).

✓ *fundul sitei (suprafața de cernere)*

Este format dintr-o țesătură de fire care lasă între ele spații denumite ochiuri (mesh).

Rețeaua (împletirea sitei) este confecționată din fire de alamă, aluminiu, fier galvanizat sau oțel inoxidabil. Poate fi confecționată şi din fire de păr, din mătase sau fibre sintetice.

Ciururile (sitele I, II, III) au suprafața de cernere confecționată din plăci metalice sau plăci din tablă perforată sau grătare (grilă).

Forma ochiurilor ciururilor poate fi variată: circulară, pătrată sau poligonală.

Diametrul orificiilor circulare ale unei plăci este de 1,25 față de lungimea ochiurilor pătrate corespunzătoare.

La țesăturile care alcătuiesc suprafața de cernere a sitei forma orificiilor este pătrată (rectangulară).

În F.R. X la monografia PULVERES există 9 site standardizate, numerotarea lor făcându-se în funcție de:

- dimensiunea laturii interioare a ochiurilor (mm);
- numărul de ochiuri pe cm^2;
- grosimea firului.

Alte farmacopei omit să treacă grosimea firului deoarece este logic că latura interioară a unui ochi, la acelaşi număr de ochiuri/cm^2, diferă în funcție de grosimea firului.

În țările europene pentru dimensiunea laturii ochiului este folosit sistemul metric: mm sau μm.

În Anglia şi S.U.A. numerotarea sitelor se face după numărul de ochiuri (mesh) sau de inch pe deget linear (țol $\cong$ 2,54 cm); de exemplu: 60/80 mesh, 20/40 mesh.

Farmacopeea Internațională Franceză a adoptat (începând cu anul 1932) numerotarea sitelor în funcție de modul.

Modulul este un număr convențional care se obține prin adăugarea (însumarea) unei unități (1) la cifra obținută înmulțind cu 10 logaritmul zecimal al deschiderii ochiurilor sitei exprimat în μm şi rotunjit la unitate.

Astfel, la sita IV, la care, latura interioară a ochiurilor este de 800 μm:

$$\log 800 = 2,90319$$
$$2,90319 \times 10 = 29,03 \approx 29$$
$$29 + 1 = 30 \rightarrow \text{modulul}$$

Sita IX, cu latura interioară a ochiurilor de 80 μm:

$$\log 80 = 1,90319$$
$$1,90319 \times 10 = 19,03 \approx 19$$
$$19 + 1 = 20 \rightarrow \text{modulul}$$

Sitele la care dimensiunea ochiurilor este mai mare de 1 mm se numesc, conform F.R. IX ciururi.

Factorii care influențează randamentul cernerii (productivitatea). Factorii care influențează randamentul cernerii sunt reprezentați de:

1. *caracteristicile suprafeței de cernere*, în special forma ochiurilor.

În general prin ochiurile circulare trec mai uşor particulele sferice. Alte caracteristici: mărimea ochiurilor, natura materialului din care este confecționat.

2. *suprafața utilă de cernere*

Suprafața utilă de cernere reprezintă procentul de spații libere de cernere din suprafața totală sitei. La cernere se pot obține pulberi groscioare sau fine în funcție de diametrul ochiurilor.

$$S = \frac{l^2}{(l+d)^2} x100$$

în care:

l – latura ochiului

d – diametrul sau grosimea firului.

3. *parametrii de mişcare,* care sunt reprezentați de:
   a. viteza şi accelerația particulelor (sunt funcție de viteza de cernere);
   b. traiectoria particulelor (mişcarea materialului pe sită – rectilinie, oscilatorie, etc.);
   c. lungimea drumului parcurs de pulbere;
   d. grosimea stratului de pulbere de pe suprafața sitei;
   e. sistemul de decolmatare a ochiurilor.

Parametrii a, b, c depind de d şi e.

O alunecare liniştită a materialului pe sită şi un strat gros de pulbere, pot face ca particulele mai fine să nu ajungă la partea inferioară a stratului de pulbere şi deci la nivelul ochiurilor sitei, împiedicând cernerea.

Cu cât:

- stratul de pulbere este mai subțire,
- materialul parcurge un drum cât mai lung pe suprafața de cernere,
- se execută mai multe mişcări în unitatea de timp (mişcarea este oscilatorie, are amplitudine mai mare şi este însoțită de şocuri, din timp în timp, pentru a nu se înfunda ochiurile sitei – colmatarea),

cu atât viteza cernerii este mai mare, randamentul este mai bun şi calitatea mai corespunzătoare.

Nu se recomandă forțarea trecerii pulberii (prin apăsare cu pistilul) deoarece se deformează ochiurile sitei.

4. *proprietățile produsului (materialului) de cernut*

Materialul care trebuie cernut influențează randamentul cernerii în funcție de:

- natura şi forma particulelor;
- volumul aparent;

- friabilitatea;
- abrazivitatea
- caracterul higroscopic;
- conținutul în umiditate;
- capacitatea de a se electriza (prin frecarea materialului).

5. *modul de înclinare a sitei*

Modul de înclinare a sitei influențează debitul de cernere şi mărimea particulelor care trec. Înclinarea sitei micşorează deschiderea ochiurilor şi o pulbere care trece printr-o sită orizontală nu mai trece atunci când sita este înclinată deoarece se micşorează deschiderea ochiurilor sitei.

6. *mediul ambiant*

Sau condițiile ambientale sunt reprezentate de:

- starea higrometrică şi umiditatea relativă, care determină aglomerarea particulelor şi cernerea devine dificilă;
- sarcinile electrice exogene cu care sunt încărcate particulele (din timpul pulverizării).

Pentru cernere se folosesc:

- ✓ în farmacie: site - acționate manual, mecanic (electromecanic), sonic;
  - fixe sau mobile;
  - cu suprafața plană, circulară sau bandă;
  - cu ochiurile din țesătură sau plăci perforate (ciururi).

La sitele acționate mecanic se combină mişcările oscilante cu cele rectilinii şi circulare, mişcările eliptice, perpendiculare pe sită sau circulare, mişcările vibratorii.

Toate aceste mişcări măresc randamentul de cernere.

Sitele sunt folosite şi pentru controlul calității pulberilor:

1. pentru determinarea gradului de mărunțire (gradului de finețe) a pulberii, când se folosesc 2 site. Gradul de mărunțire este reprezentat de $\frac{1}{d}$.
2. pentru analiza granulometrică. Se foloseşte un set de site (cel puțin 5), cu care se face clasarea.

Gradul de finețe, care este indicat prin cifre romane în paranteze, este o probă de control ce apreciază uniformitatea fineții unei pulberi.

Gradul de finețe se procedează conform descrierii din F.R. X, folosind:

- 20 g material;
- o sită corespunzătoare prevăzută cu capac şi recipient;
- agitare timp de 20 minute, dacă nu se prevede altfel;

Reziduul obținut la cernere cu sita respectivă trebuie să fie mai mic de 5% (să treacă prin sită 95% din pulberea respectivă). Utilizând sita următoare (sita superioară) reziduul trebuie să fie de minim 60% față de cantitatea inițială, dacă nu se prevede altfel.

Analiza granulometrică. Necesită un set de site (8-10), aşezate în ordine descrescătoare a ochiurilor sitei.

Se aduc 100 g produs pe prima sită care se acoperă cu un capac, iar sub ultima sită se pune un recipient de colectare.

Se agită tot ansamblul, un anumit timp (5 sau 20 minute). La sfârşit pulberea este separată, după mărime, în fracțiuni.

Fracțiunile se cântăresc, se exprimă procentual şi se reprezintă grafic funcție de mărimea particulelor cuprinsă între cele două limite:

- pe abscisă mărimea ochiurilor sitei;
- pe ordonată procentele de pulbere.

Se obține o histogramă, după alura căreia se pot face aprecieri:

- dacă este sub formă de clopot particulele au aceeaşi dimensiune;
- când histograma are altă configurație particulele au dimensiuni foarte variate.

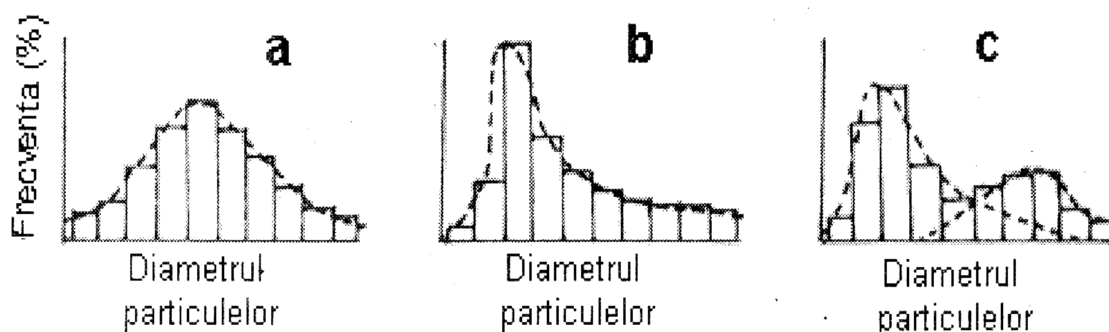


Fig.nr. 64. Frecvența distribuției mărimii particulelor unor pulberi: a- distribuție normală; b- distribuție cu asimetrie pozitivă; c- distribuție bimodală

Reguli practice de cernere a pulberilor

- operația de cernere se face prin mişcări oscilatorii, fără a forța trecerea pulberii prin apăsare cu pistilul;
- cernerea se efectuează rapid;
- substanțele iritante sau toxice se cern utilizând site acoperite;
- substanțele higroscopice şi eflorescente se usucă înainte de cernere, pentru a evita conglomerarea pulberilor;
- cernerea se efectuează cu cantități convenabile de pulberi în raport cu mărimea sitei. Se lucrează cu porțiuni mici;
- pentru pulberile care se dizolvă sau se dispersează înainte de administrarea orală se indică un grad de dispersie mediu, corespunzător sitelor IV sau V;
- pentru pudrele şi pulberile adsorbante, precum şi pentru pansamentele gastrice se recomandă un grad avansat de finețe corespunzător sitelor VII, VIII şi IX;
- pulberile care conțin particule mai mici de 0,08 mm (sita IX) sau pulberile pentru care se prevede o anumită formă cristalină, determinarea gradului de mărunțire se efectuează prin metodele indicate în monografia respectivă. Cu site se

determină particule cu diametrul maxim de 40μm. Metodele de finețe mai mare sunt cele care folosesc microscopul sau numărătorul Coult.

20.4. Formularea pudrelor

Tabel 19. Compoziția pudrelor

Pudre medicamentoase	Pudre cosmetice
Substanțe medicamentoase	Astringente, sicative, absorbante, antiinflamatoare, antiseptice-dezinfectante, antipruriginoase, răcoritoare
Excipienți – formează ponderea cea mai mare	Excipienți + aditivi: - coloranți cosmetici - parfumuri - conservanți antimicrobieni

Excipienții utilizați la obținerea pudrelor trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- să fie uşor pulverizabili, pentru a conferi o suprafață mare de contact cu pielea;
- să nu formeze cruste;
- să nu fie medii prielnice pentru dezvoltarea microorganismelor;
- să fie inerți din punct de vedere chimic;
- să fie stabili;
- să fie sterilizabili;
- să aibă o bună toleranță.

Clasificarea excipienților

Se poate face după origine sau după compoziția chimică.

Excipienți anorganici

Talcul – este un silicat de magneziu hidratat, purificat şi pulverizat. Este o pulbere albă, foarte fină, onctuoasă la pipăit, fără gust şi fără miros, aderentă, fără granulații nisipoase.

Se utilizează singur sau în asociere cu alți excipienți pentru acțiunea de catifelare a pielii, prevenirea şi reducerea secrețiilor şi transpirației.

Poate fi sterilizat în prealabil şi este folosit la pudrarea mănuşilor chirurgicale şi în cazul pudrelor care se aplică pe pielea sugarilor.

Nu se aplică pe plăgi deschise deoarece se formează talcoame.

Au fot obținute unele sorturi cu proprietăți superioare produsului original şi anume:

Talc micronizat **–** cu particule de 30 μm, care are în amestec şi un antibiotic de sinteză cu acțiune antiseptică.

Talc acoperit cu macromolecule – acrilat, metacrilat sau alcool polivinilic, care:

- are putere de acoperire superioară talcului;
- are acțiune de răcorire superioară;
- este şi antiseptic, pentru că fiind puternic hidrofob nu permite dezvoltarea microorganismelor;
- este steril din fabricație (se obține la o temperatură foarte mare);
- este sterilizabil.

Caolinul purificat sinonim Bolus alba. Este un silicat de aluminiu hidratat. Este o pulbere cu o capacitate de absorbția a apei superioară talcului, dar cu o capacitate de absorbție a grăsimilor mai redusă.

Are capacitate mare de acoperire şi aderare.

Ca dezavantaj menționăm tendința de aglomerare în prezența umidității. Trebuie sterilizat înainte de întrebuințare.

Bentonita. Este un silicat de aluminiu coloidal din grupa montmoriloniților. Este folosit în pudrele antisudorifice datorită puterii mari de absorbție.

Trebuie sterilizată în prealabil.

Carbonatul de magneziu. Este o pulbere fină, albă, cu capacitate mare de absorbție a apei, uleiurilor volatile. Are putere de acoperire şi aderare reduse.

Se foloseşte în proporție mică întrucât cedează alcalinitate, modificând pH-ul în prezența umidității.

Carbonat de calciu. Se obține prin precipitare din reacția clorurii de calciu cu carbonatul de sodiu.

Este o pulbere albă folosită în special pentru tenul gras, având tendința de a usca pielea.

Silicagelul. Este gel de acid silicic coloidal sau gel de dioxid de siliciu.

Are o bună capacitate de curgere şi etalare precum şi o putere mare de absorbție pentru apă şi substanțe grase.

Oxidul de zinc. Se mai numeşte şi alb de zinc, şi este o pulbere amorfă cu putere mare de absorbție a apei şi grăsimilor. Nu este oclusiv, are o capacitate de curgere moderată. Are proprietăți astringente şi sicative, este decongestiv, calmant şi uşor antiseptic.

Ca dezavantaje: astupă porii şi în prezența umidității imprimă un pH alcalin pulberii.

Dioxidul de titan. Ara caracteristici superioare față de oxidul de zinc, ca putere de acoperire şi adezivitate.

Este indiferent chimic, nu cedează alcalinitate. Este folosit în pudrele pentru copii. Asigură un ecran U.V.

Oxidul de magneziu. Prezintă o bună adezivitate şi are capacitate de absorbție a apei, fără a avea şi proprietăți de curgere.

Excipienți organici

a. Excipienți de origine vegetală

Amidonul. Este un excipient de origine naturală (vegetală). Cel mai mult se foloseşte amidonul de orez, care are particule foarte mici. Se mai pot folosi şi amidonurile de grâu sau de porumb. Cel mai puțin recomandat este amidonul de cartof.

Avantaje:

- are o bună capacitate de absorbție a apei şi a substanțelor grase;
- conferă pudrei o aderență bună;
- are capacitate de curgere corespunzătoare;
- are acțiune răcoritoare şi calmantă;
- este inert din punct de vedere fiziologic.

Dezavantaje:

- în prezența umidității fermentează şi este uşor invadat de către microorganisme (chiar în caz de transpirație şi la temperatura corpului);
- nu se sterilizează uşor.

Pentru a i se ameliora proprietățile s-au obținut prin sinteză amidonurile modificate.

Amylum nonmucilaginosum (ANM) se obține prin eterificarea amidonului cu tetrametilol-acetilen diuree.

Este o pulbere albă, care nu se umflă în apă rece, rezistentă la sterilizare. Are o degradare fermentativă inferioară amidonului natural.

b. Excipienți de origine animală

Albumina din lapte. Acest excipient este utilizat ca absorbant şi aderent în pudre pentru nou-născuți.

Poate provoca însă sensibilizări cutanate şi alergii. Este mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor.

Pudra de mătase. Se obține prin degresarea şi hidroliza parțială a fibrinei (partea interioară a fibrelor de mătase).

Se prezintă ca o pulbere foarte fină, onctuoasă şi mătăsoasă cu putere de absorbție egală cu a cărbunelui activ.

Este folosită în pudrele cosmetice pentru a le colora, fiind un pigment foarte fin.

Excipienți organici de sinteză

Stearatul de zinc. Este o pulbere albă sidefoasă, uşoară, voluminoasă, care sporeşte capacitatea de aderare a pudrelor şi acțiunea răcoritoare a acestora.

Are acțiune lubrefiantă, astringentă şi uşor dezinfectantă.

Undecilatul de zinc. Este o pulbere albă, onctuoasă, cu capacitate de acoperire egală cu a stearatului de zinc.

Stearatul de magneziu. Este un amestec de stearat şi palmitat de magneziu. Se prezintă ca o pulbere fină, uşoară, onctuoasă. Are aceleaşi acțiuni ca stearatul de zinc.

Stearatul de litiu. Are proprietăți aderente remarcabile. Are putere mare de absorbție pentru apă şi uleiuri. Ca dezavantaj menționăm imprimarea unui pH alcalin.

Aditivi

Coloranți. Nu trebuie folosiți coloranții solubili.

Se preferă:

- ✓ argilele,
- ✓ oxidul de fier;
- ✓ lacurile insolubile obținute din coloranți naturali sau sintetici.

Parfumuri. Se folosesc esențe naturale – uleiuri volatile (de roze, de lavandă, de iasomie), debarasate de substanțele toxice şi iritante.

20.5. Prepararea pudrelor

Se face după regulile generale de preparare a pulberilor compuse, cu câteva particularități:

- ➢ componentele trebuie aduse la un grad de finețe foarte avansat (pulvis subtillissimus, corespunzător sitelor VIII şi IX);
- ➢ este obligatorie sterilizarea pentru pudrele care se aplică pe pielea sugarilor, pe răni (plăgi) sau arsuri, conform F.R. X.

Excipienții termostabili se sterilizează la etuvă la 160^0C - 3 ore, 170^0C - 1 oră, 180^0C - 30 minute, în funcție de natura excipienților.

Se pot folosi şi alte temperaturi cu condiția ca metoda să fie eficientă: 140^0C - 3 ore, 160^0C 2 ore, 170^0C - 180^0C o oră, pentru substanțe termostabile: talc, aerosil, caolin, amidon, grăsimi, sulfamide, acid boric.

Substanțele termolabile se încorporează aseptic în amestecul de excipienți sterilizați în prealabil, şi condiționarea se realizează în recipiente sterilizate în prealabil.

20.6. Caracteristicile fizico-chimice ale pudrelor care influențează biodisponibilitatea

Pudrele, spre deosebire de pulberi, au unele proprietăți specifice, precum:
- modul de administrare;
- sterilitatea;
- capacitatea de adsorbție sau absorbție;
- capacitatea de cedare a substanțelor active;
- porozitatea;
- mărimea particulelor: maxim 120μm (sita VIII).

Prin pulverizare avansată se măreşte suprafața de contact dintre particulele pudrei şi țesuturile lezate, deci creşte rezorbția şi biodisponibilitatea.

Pudrele care se administrează pe plăgi deschise trebuie să aibă un grad de diviziune cât mai mare.

Pudrele administrate în cavitățile naturale trebuie aduse la un grad de diviziune coloidal.

Pudrele trebuie să aibă capacitate mare de absorbție a umidității şi grăsimilor.

Trebuie să:
- adere de tegumente;
- aibă densitate mică;
- aibă pH neutru;
- nu conțină componente iritante;
- nu aibă proprietăți abrazive;

Exemple de pudre

Pudre sicative. Aceste pudre absorb secrețiile, împiedicând frecarea şi macerarea pielii.

Conțin:
- ca excipienți: talc, amidon, carbonat de magneziu, oxid de magneziu;
- substanțe active cu diverse acțiuni terapeutice.

Pudre sicative antipruriginoase. Conțin mentol, ulei de mentă, camfor, anestezină.

Cele care conțin mentol au şi acțiune răcoritoare. De exemplu talcul mentolat 1-2% produce la aplicare pe piele senzație de răcorire.

Pudre sicative astringente. Conțin tanin, săruri de bismut, oxid de zinc.

Pudre sicative fotoprotectoare. Conțin tanin, săruri de bismut, carbonat de magneziu, carbonat de calciu, oxid de magneziu.

Pudre sicative antisudorifice. Conțin acid salicilic (astringent, cheratolitic, antiseptic), carbonat de magneziu, alaun. Prin capacitatea de absorbție crescută absorb toxinele şi mirosul neplăcut al transpirației.

Pudre sicative acide. Refac mantaua acidă a pielii. Acidul boric are efecte toxice pe pielea erodată, deci nu se administrează pe pielea sugarilor.

- gradul de finețe, conform F.R. X,
- analiza granulometrică,
- suprafața specifică,
- uniformitatea (variația) masei, conform F.R. X,
- conținutul în substanțe active, conform F.R. X,
- capacitatea de cedare a substanțelor active,
- capacitatea de absorbție,sterilitatea, conform F.R. X.

Omogenitatea. Pulberile trebuie să aibă un aspect omogen. În strat subțire şi privite cu o lupă (4,5 x) nu trebuie să prezinte aglomerări de particule.

Gradul de finețe. Se exprimă prin numărul sitei (V sau VIII) sau calificativ (pulbere groscioară, mijlocie).

Pentru aceste determinări se folosesc 2 site, 20 g de produs, timpul necesare este de 20 de minute. Reziduul la cernere obținut cu sita specificată nu trebuie să fie mai mare de 5% şi nu trebuie să depăşească 60% cu sita superioară.

Masa totală pe recipient. Pentru pulberile nedivizate – sunt anumite limite admise față de valoarea declarată.

Uniformitatea masei. Pentru pulberile divizate – sunt anumite limite admise față de valoarea declarată.

Sterilitate. Pentru pudrele care se aplică pe pielea sugarilor, arsuri sau plăgi.

Dozarea substanțelor active. Se realizelo>Tjln10.0Tj/TT4 0 TD0 Tc<0103>TD0 Tc0

Se recomandă ca pulberea să fie bine tasată în recipientul de condiționare pentru a elimina golurile de aer.

Recipientul trebuie să fie umplut perfect pentru a limita spațiul liber de deasupra.

Se recomandă ermetizarea închiderii.

Lumina favorizează reacțiile de oxido-reducere, de hidroliză, de polimerizare, schimburile alotropice, reacțiile de izomerizare.

Lumina poate duce la schimbarea culorii:

- sărurile de argint, mercur, bismut care se înnegresc;
- acidul tanic, crisarobina, adrenalina.

Pentru a evita aceste modificări:

- substanțele fotosensibile se păstrează în recipiente de sticlă sau de porțelan colorate;
- recipiente învelite în hârtie de culoare neagră sau păstrate în dulapuri bine închise.
- recipiente metalice – să nu influențeze conținutul. Metale precum cuprul, fierul, zincul, aluminiul sunt interzise pentru pulberi cu iod, derivați halogenați, cianuri.

Insectele şi microorganismele atacă pulberile vegetale (cu mucilagii), animale şi unele substanțe (zahăr, amidon).

Adăugarea de conservanți este permisă numai pentru cei aprobați de M.S. şi aceştia trebuie specificați pe etichetă (natura şi concentrația acestora).

20.8. Pudre medicamentoase

Pudrele medicamentoase alături de pudrele cosmetice formează categoria mare a pudrelor, care sunt pulberi nedivizate de uz extern, caracterizate printr-un grad foarte avansat de finețe (Müntzel)

Sunt pulvis subtillissimus, corespunzătoare sitelor VIII şi IX.

Pudrele medicamentoase conțin una sau mai multe substanțe medicamentoase şi excipienți (uneori aceştia pot lipsi). Se aplică în scop curativ sau profilactic pe piele sau pe mucoase.

Pudrele cosmetice (propriu-zise în accepțiunea generală) sunt alcătuite din substanțe anodine sau excipienți şi parfumuri, coloranți şi conservanți şi se utilizează în scop cosmetice, timp îndelungat pentru apărarea sau protecția pielii şi înfrumusețare.

Condiții de calitate:

1. să fie omogene;
2. să se întindă uşor;
3. să adere de tegumente;
4. să fie onctuoase;
5. să nu fie toxice sau iritante;

6. să nu fie higroscopice;
7. să aibă o densitate mică şi un pH aproape neutru;
8. să nu aibă proprietăți abrazive.

În plus cele cosmetice:

1. să nu se şteargă prea repede;
2. să aibă proprietăți absorbante (sicative pentru sebum);
3. să fie uşor astringente (răni, pori deschişi);
4. să aibă o colorație omogenă (nu trebuie să conțină coloranți solubili);
5. să nu păteze în prezența umidității.

Pulberi divizate. Divizarea pulberilor **s**e aplică pulberilor divizate fiind o operație care urmează amestecării. Este precedată uneori de o nouă cernere (pentru reomogenizarea pulberii).

Eliberarea pulberii în doze unitare prezintă următoarele avantaje:

- asigurarea unui dozaj corect;
- ameliorarea conservării;
- mascarea gustului şi mirosului neplăcut al unor componente, dacă pulberea este divizată în caşete sau capsule gelatinoase.

Pulberile compuse se divid prin:

1. cântărirea fiecărei doze (divizare după greutate). Este metoda cea mai corectă, care asigură cea mai mare exactitate, fiind obligatorie la pulberile care conțin substanțe toxice sau puternic active (pentru a nu se depăşi dozele maxime admise). Se recomandă şi pentru cazul când o doză este reprezentată de o cantitate mare de pulbere (Bourget). După cernere, înainte de divizare trebuie ca pulberea să fie recântărită, pentru şti exact mărimea dozei de divizat (se văd pierderile de pulbere produse prin manipulare).

2. cântărirea unei doze (etalon) care este adusă pe o hârtie, carton sau cartelă (cartelele utilizate se aşează în cerc - concentric) şi celelalte doze se împart prin comparație vizuală cu doza cântărită.

3. divizare după volum. Se folosesc dispozitive, în prealabil reglate, la un volum egal cu doza unitară de administrat. Se folosesc lingurițe de divizat pulberi cu volum reglabil.

Fiecare porțiune se împarte în 5 maxim 10 doze pentru ca eroarea să fie cât mai mică.

După divizare în farmacie, fiecare doză este introdusă în învelişul respectiv, care poate fi reprezentat de:

- ✓ capsule de hârtie (capsule papiracee) simplă sau pergaminată, parafinată, siliconată, cerată. Aceasta se îndepărtează înainte de administrarea preparatului;
- ✓ capsule amilacee (caşete, buline) care se administrează împreună cu pulberea;

- ✓ capsule de gelatină tari (capsule gelatinoase), capsule operculate, gelule, capsule cu capac, care se înghit odată cu conținutul.

Condiționarea

În industrie divizarea şi condiționarea se fac automat, cu maşini specializate, ca ambalaje folosindu-se plicuri termosudate, sau sudate prin intermediul unor lacuri, din material plastic sau de aluminiu, sau o combinație a acestora, care se pun în cutii de carton.

Maşinile automate realizează succesiv operațiile:

- de confecționare a ambalajului,
- de sudare a trei laturi;
- de introducere a pulberii care este divizată cu ajutorul unor dispozitive (dozatoare ponderale sau volumetrice),
- de sudare a ultimei laturi.

Avantajul constă în faptul că printr-o sudare mediană pot fi introduse componente incompatibile la asociere, care sunt astfel separate şi care se amestecă la ruperea pliculețelor.

Alegerea ambalajului se face în funcție de:

- cantitatea de pulbere de ambalat;
- stabilitatea acesteia.

Pulberi nedivizate. Pulberile nedivizate sau în vrac sunt mai rar pulberi de uz intern şi sunt mai ales pulberi de uz extern.

La pulberile nedivizate de uz intern (pentru administrare orală) dozarea se face subiectiv, de către pacient (este aproximativă). Deci aceste pulberi nu trebuie să conțină substanțe puternic active sau în cazul în care conțin astfel de substanțe acestea trebuie să fie numai în doze foarte mici. Dozele maxim admise se verifică întocmai ca la soluții. De exemplu extractul uscat de Belladonna.

Majoritatea pulberilor nedivizate sunt pansamente gastrice, cu substanțe neutralizante, adsorbante, carminative, anestezice, antispastice, administrarea făcându-se după prealabila dispersare sau dizolvare într-un lichid (apă sau limonadă).

Capitolul XXI

COMPRIMATE

21.1. Generalități

Sunt denumite şi compressi sau tabulattae. Sunt preparate farmaceutice solide, care conțin doze unitare din una sau mai multe substanțe active asociate sau nu cu substanțe auxiliare, destinate administrării pe cale orală. F.R. X face următoarea adnotare: în afară de comprimatele administrate pe cale orală, sunt şi comprimate administrate pe alte căi, calea vaginală, implante sau pentru inhalații, necesitând condiții speciale de formulare, preparare şi prezentare. Condițiile de calitate ale acestora fiind prezentate în normele de calitate respective.

Prin comprimate se înțeleg toate preparatele farmaceutice solide, în formă de discuri sau alte forme, obținute prin comprimarea substanțelor active singure, sau asociate cu substanțe auxiliare, conținând doze unitare de medicamente.

Denumirea de comprimate provine de la operația de comprimare, în timp ce denumirea de tabletă, de la cuvântul tabuletă, care înseamnă plăcuță, deci de la forma lor.

Istoric. Comprimate sunt o formă relativ recentă. Obținerea lor a fost posibilă datorită unei prese inventate în 1843 de Brockedon, alcătuită dintr-o matriță, 2 ponsoane şi o pâlnie de alimentare, presă care a stat la baza primelor maşini automate. Ulterior, prepararea comprimatelor s-a extins foarte mult, în prezent, ele reprezentând 50% din totalul formelor farmaceutice datorită numeroaselor avantaje pe care le prezintă:

1. în această formă farmaceutică pot fi prelucrate majoritatea substanțelor active solide, moi sau lichide – în anumite limite;
2. realizarea unei dozări corecte a substanțelor active pe fiecare comprimat;
3. procesul de producție fiind mecanizat, deci ca urmare a productivității crescute, comprimatele au un preț de cost scăzut;
4. substanțele active din comprimate au o stabilitate mai mare, față de substanțele active din soluții, suspensii şi pulberi, datorită dimensiunii reduse, realizându-se o suprafață de contact mică cu agenții externi, precum şi posibilității acoperirii comprimatelor cu învelişuri protectoare;
5. gustul şi mirosul neplăcut al unor componente este mai puțin perceput, datorită volumului mic al comprimatelor, iar prin acoperire gustul şi mirosul neplăcut sunt total înlăturate;

6. sunt uşor acceptate de bolnavi, deci un mod convenabil de administrare (cu unele excepții);
7. prin acoperirea comprimatelor, pe lângă protejarea substanțelor active şi mascarea gustului şi mirosului neplăcute, se poate dirija eliberarea substanțelor active în stomac sau intestin;
8. se pot realiza diverse doze ale aceleiaşi substanțe active;
9. pot fi asociate substanțe incompatibile prin prelucrarea lor în granulate separate, care se amestecă apoi, sau prin realizarea de comprimate cu mai multe straturi;
10. substanțele active pot fi cedate diferit, în funcție de formulare:
    - cedare instantanee din comprimate efervescente sau din comprimate dizolvate în apă, înainte de administrare;
    - cedare imediată din comprimatele ce se înghit (15 minute – 1 oră);
    - cedare întârziată din comprimatele acoperite cu învelişuri gastrorezisstente (comprimate enterosolubile);
    - cedare susținută sau prelungită din care substanțele active sunt cedate treptat.
11. datorită volumului mic şi rezistenței lor, sunt uşor de manipulat la condiționare, transport, depozitare şi eliberare.

Dezavantaje:

- unii bolnavi înghit foarte greu, fiind contraindicate copiilor, care se pot sufoca;
- dezagregarea poate fi întârziată, deci nu se asigură efectul terapeutic optim, biodisponibilitatea fiind mai mică;
- întrucât se realizează industrial, formularea şi prepararea este dificilă, necesitând studii îndelungate, începându-se cu studii de preformulare;
- excipienții pot influența calitatea comprimatelor, stabilitatea lor fizică, chimică, biologică şi biodisponibilitatea;
- probele de control sunt dificile şi trebuiesc făcute în toate fazele de lucru, precum şi pe preparatul final;
- testele de stabilitate sunt mai greoaie ca la preparatele lichide;
- unele substanțe sunt prelucrate greu în comprimate: delicvescente, volatile sau substanțe lichide peste anumite limite;

Clasificarea comprimatelor se face după diverse criterii:

- după calea şi modul de administrare;
- după locul în care are loc desfacerea comprimatelor şi eliberarea substanțelor active.

În F.R. X clasificarea este făcută încă din definiție: comprimate administrate pe cale orală şi pe alte căi: vaginale, inhalații, oftalmologice, implante.

I. ***comprimatele administrate pe cale orală*** pot fi:

1. comprimate neacoperite – compressi;
2. comprimate acoperite (ca atare sau cu înveliş);

A). în funcție de modul de administrare şi locul desfacerii:

a. comprimate ce se înghit ca atare sau după dizolvare sau dispersare în apă, cu sau fără efervescență, substanțele active eliberate în stomac sau intestin
b. comprimate care se mențin în gură, desfacerea se face la nivelul cavității bucale.

B). o clasificare mai largă, împarte comprimatele în următoarele categorii:

1. comprimate neacoperite, care se înghit ca atare (majoritatea);
2. comprimate acoperite cu înveliş gastrosolubil sau enterosolubil;
3. comprimate efervescente, care se înghit după dizolvarea în apă;
4. comprimate sublinguale – sub limbă;
5. comprimate bucale – între maxilare şi obraz. Comprimatele 4 şi 5 sunt cu cedare lentă sau rapidă, intrând direct în circulația sistemică.
6. comprimate de supt;
7. comprimate de mestecat;
8. comprimate multistrat cu 2-3 straturi, fiind încorporate substanțe incompatibile;
9. comprimate cu acțiune prelungită sau cedare întârziată.

II. ***comprimate administrate pe alte căi***, decât cea orală:

- comprimate vaginale;
- comprimate rectale;
- comprimate oftalmologice;
- comprimate pentru implante;
- comprimate pentru soluții injectabile - hipodermice;
- comprimate pentru inhalații sau late soluții;
- comprimate pentru reactivi.

21.2. Formularea comprimatelor

Pentru ca operația de comprimare să se desfăşoare în condiții bune, trebuie ca materialul supus comprimării să aibă:

- o curgere liberă bună;
- proprietăți de compactare, de legare, corespunzătoare;
- să se separe uşor de piesele maşinii după comprimare;

deci:

- să umple uniform matrița;
- să se comprime bine;
- să se evacueze uşor din matriță.

Pentru a corespunde acestor cerințe, substanțele active se asociază cu substanțe auxiliare, excipienții introducându-se în faza de granulare – tratament preliminar.

Substanțele active sunt de obicei solide, solubile sau insolubile, şi cantități limitate de substanțe moi sau lichide.

La preparare pot surveni dificultăți la substanțele:

- higroscopice sau delicvescente;
- sau produsele volatile;
- care sublimează;
- alterabile la factorii externi.

Prepararea devine dificilă când la formulare sunt asociate substanțe active incompatibile.

Cunoscând proprietățile fizico-chimice ale substanțelor active se aleg cei mai buni excipienți şi cele mai bune procedee tehnologice.

Excipienții sau substanțele auxiliare sau adjuvanții sunt necesari pentru că foarte puține substanțe au proprietăți bune la comprimare. În funcție de rolul jucat la obținerea comprimatelor, aceştia se clasifică în următoarele categorii:

1. excipienți diluanți, numiți şi agenți de umplere;
2. excipienți lianți sau agenți de legare, adezivi sau excipienți aglutinanți;
3. excipienți dezagreganți;
4. excipienți lubrifianți;
5. excipienți absorbanți;
6. excipienți coloranți;
7. excipienți aromatizanți;
8. excipienți edulcoranți;
9. excipienți umectanți;
10. excipienți stabilizanți.

Primele patru categorii sunt cu rol major în obținerea comprimatelor, ceilalți fiind adjuvanți diverşi, incluşi în unele formulări. Mulți excipienți, pe lângă rolul principal, pot avea şi funcții secundare, unele benefice pentru comprimate, altele cu efect nedorit.

Exemplu: unii diluanți favorizează desfacerea – dezagregarea, alții o întârzie.

De asemenea cei mai eficienți lubrifianți fiind hidrofobi întârzie dezagregarea comprimatelor, fiind selecționați cu mare atenție.

În general, caracteristicile de compresibilitate sunt determinate de excipienții diluanți şi lubrifianți. Proprietățile de biodisponibilitate, de stabilitate şi calitățile de promovare ale produsului sunt influențate de dezagreganți, coloranți, aromatizanți, edulcoranți, stabilizanți, absorbanți.

21.2.1. Excipienți solubili

1. excipienți diluanți, agenți de umplere – sunt folosiți când cantitatea de substanțe active este insuficientă pentru a realiza un comprimat de mărime convenabilă. În general cantitatea de substanță activă să fie de 0,05 g. dacă doza este mai mică de 0,05 g va necesita un diluant până la această limită.

Ca diluanți sunt folosite pulberi inerte, albe, alegerea făcându-se în funcție de proprietățile substanțelor active:

- solubile sau insolubile în apă;
- puterea absorbantă;
- pH-ul imprimat materialului;
- natura substanțelor active cu care se asociază.

Deşi inerți, aceştia pot influența proprietățile fizice, chimice şi biofarmaceutice ale comprimatelor.

Lactoza – este cel mai folosit excipient diluant. Este o pulbere albă, cu gust plăcut, uşor solubilă în apă, puțin higroscopică şi cu reacție neutră. Se deformează uşor prin presare şi datorită ductilității dă comprimate corespunzătoare, favorizând legarea materialului, deşi nu-i liant ca atare.

Dezavantaje: nu are curgere uşoară şi uniformă, deci nu are proprietăți de curgere corespunzătoare.

Au fost realizate sorturi de lactoză cu curgere liberă, astfel:

- *lactoza uscată prin spray*, cu particule sferice, cu curgere uşoară, folosită ca diluant la comprimatele obținute prin comprimare directă;
- *lactoza anhidră* cu proprietăți superioare, dând comprimate ce se dezagregă rapid şi sunt rezistente la frecare – abraziune.

Lactoza obişnuită este lactoza hidratată cu 5% umiditate, folosită în formulările la care comprimarea se face prin granulare umedă, celelalte sorturi folosindu-se la comprimarea directă sau comprimarea prin granulare uscată.

Lactoza este folosită ca diluant la comprimatele vaginale, influențează favorabil pH-ul (acid) şi flora vaginală.

Dezavantajele lactozei:

- poate întârzia dezagregarea comprimatelor (dezagregarea fiind ameliorată asociind lactoza cu amidonul);
- reacția de colorare cu substanțele cu grupări amino, datorită funcției sale aldehidice, reacție favorizată de umiditate şi pH alcalin. Lactoza anhidră nu are aceste inconveniente.

Amidonul de porumb, cartof sau grâu – folosit în proporție de 30%. O proporție mai mare dă comprimate moi şi friabile. Amidonul are şi rol de liant şi de dezagregant.

Amidonul comercial are un procent de umiditate de 11-14% iar pentru comprimare prin granulare uscată folosim un amidon uscat în prealabil, sortul respectiv având 2-4% umiditate.

La comprimarea prin granulare umedă uscarea amidonului ar fi o operație inutilă. Trebuie să se cunoască conținutul în umiditate, altminteri se obține o masă prea moale

Uscarea amidonului se face la etuvă la 45-50^{0}C până la maxim 90^{0}C.

Se asociază adesea cu lactoza asigurând o mai bună dezagregare, lactoza mărind rezistența mecanică, iar amidonul asigură o dezagregare mai uşoară. Se foloseşte un amestec de lactoză-amidon fie ca atare, fie sub forma unui granulat

simplu din 7 părți amidon şi 3 părți lactoză (7:3), care se prepară, umectându-l cu lichid de umectare, se granulează şi se usucă.

Granulatul simplu se asociază cu substanțe sensibile la acțiunea umidității.

Deci amidonul este folosit ca diluant, liant, dezagregant.

Alt sort de amidon – *amidon direct compresibil* care este obținut din amidon de porumb, tratat special, având proprietăți de curgere superioare, folosit la comprimarea directă.

Zahărul – folosit în special la:

- comprimatele de supt, care se dezagregă lent în gură;
- la comprimatele de mestecat,

sau alte tipuri, de obicei asociat cu lactoza.

Este o substanță higroscopică, producând dificultate la comprimarea materialului, aderând de piesele maşinii.

Se dezagregă greu, având efect negativ la comprimatele ce se înghit, întârziind absorbția. Dă gust dulce, plăcut, nu trebuie adăugat alt edulcorant.

Şi la zahăr au fost realizate sorturi cu proprietăți superioare, folosite şi ca liant pentru comprimare directă: Sugartab şi Nu-Tab, cu o granulometrie specială.

Glucoza – are un gust dulce. Este folosită în comprimate de mestecat sau supt. Se foloseşte glucoza hidratată sau cea anhidră pentru a evita umiditatea. Poate înlocui lactoza uscată prin spray.

Glucoza prezintă avantaj față de lactoză, brunificându-se mai puțin decât aceasta (brunificarea este datorată reacției între gruparea aldehidică şi cea aminică).

Ca dezavantaj necesită o cantitate mare de lubrifiant.

Se mai folosesc: manitol, sorbitol, inozitol.

Manitolul – este folosit pentru comprimate de mestecat, având un gust dulce, plăcut, răcoritor (are căldură de dizolvare negativă) şi o solubilizare (dizolvare) lentă.

Are 72% din puterea edulcorantă a zahărului. Este stabil la umiditate şi căldură, compatibil cu majoritatea substanțelor active.

Ca dezavantaj menționăm faptul că este un produs scump.

Sorbitolul – spre deosebire de manitol, este higroscopic, mai solubil în apă ca manitolul. Este folosit pentru comprimate de supt, la diabetici. Are conținut nutritiv şi caloric mic.

Inozitolul – înlocuieşte manitolul sau lactoza în comprimatele de supt.

Clorura de sodiu – se poate folosi ca diluant solubil pentru comprimatele din care se obțin soluții de uz extern sau soluții injectabile.

21.2.2. Excipienți insolubili

Dintre excipienții insolubili:

Celuloza microcristalină, avicel – ca excipient la comprimarea directă. Nu este indicat ca diluant fiind foarte scump şi nu se foloseşte singură, decât când preparatul are nevoie de proprietățile sale liante (având putere liantă mare),

încorporând 50% substanțe active. Ca diluant asigură o cedare lentă şi controlată a substanțelor active, asociindu-se cu lactoză, amidon şi fosfat bibazic de calciu. Acționează şi ca dezagregant, în special în formulările care cer o rezistență mecanică satisfăcătoare, dar trebuie să se dezagrege repede.

Comprimatele sunt sensibile la umiditate scăzută, având tendința de a se înmuia.

Fosfatul de calciu dibazic dihidratat – Emcompress este folosit ca diluant şi liant în comprimarea directă , în care substanțele active ocupă mai puțin de 50% din masa totală. Are o anumită granulometrie, este nehigroscopic. Are 0,5% umiditate şi necesită pentru lubrifiere o proporție de 0,75%.

21.2.3. Excipienți aglutinanți

Sau excipienți lianți sau excipienți de legare.

Au rolul de a mări adezivitatea particulelor, favorizând legarea lor în granulate, care sub acțiunea forței de compresiune formează comprimatele.

Prezența lianților:

- micşorează forța de compresiune;
- duce la obținerea de granulate care au capacitate de curgere superioară pulberilor de la care provin, umplând uniform matrița.

Alegerea aglutinanților ține seama de:

- compatibilitatea cu substanțele active şi celelalte componente;
- proprietățile adezive.

Trebuie să aibă proprietăți adezive suficiente, dar nu excesive pentru a nu compromite dezagregarea comprimatelor.

Ca lianți sunt folosiți majoritatea excipienților hidrofili ce dau soluții vâscoase: gume, derivați de celuloză, gelatină, amidonuri, P.V.P., P.E.G., soluție de zaharoză, glucoză sau sorbitol.

Sunt incluşi în formulare:

- fie în stare uscată, dând în prezența agenților de umectare soluții de legare;
- sub formă de soluții sau pseudosoluții (gel), fiind astfel mai uniform repartizate în pulbere, dând o legare mai bună.

Solvenții (apa, alcoolul de diverse concentrații, acetona, alcoolul izopropilic) nu pot fi considerați lianți dar pot conferi amestecului de pulbere, printr-o acțiune de dizolvare coloidală sau îmbibare, proprietăți adezive.

Exemplu: apa este favorabilă când în pulbere este o proporție mare de zahăr sau gumă tragacanta.

Cei mai utilizați adezivi sunt:

- mucilagul de amidon,
- soluția de gelatină.

Mucilagul de amidon este folosit în concentrație de 5-15%, optim 10%, iar proporția de mucilag în amestecul de pulbere este de 2%.

Deşi comprimatele nu sunt prea rezistente mecanic, utilizarea acestuia prezintă următoarele avantaje:

- nu influențează negativ dezagregarea,
- este ieftin,
- este uşor de manipulat.

Puterea aglutinantă poate fi mărită prin asociere cu ***soluție de gelatină*** (5-20% concentrația soluției de gelatină).

Soluția se adaugă caldă peste amestecul de pulberi.

Este un bun liant, comprimatele fiind rezistente, dar au dezagregare înceată, cu atât mai lentă cu cât cantitatea de gelatină este mai mare. Folosit pentru comprimatele de supt.

Se poate folosi şi ca spirt de gelatină.

Zahărul – sub formă de sirop 50-65%, adăugat cu atenție când avem substanțe uşor solubile în apă. Comprimatele se întăresc; pentru comprimate de supt.

Soluția de glucoză 25-50% - folosită în aceleaşi condiții şi scopuri cu siropul de zaharoză.

Derivații de celuloză – M.C. şi C.M.C.Na ca soluții apoase – mucilagii, concentrații depinzând de sortul de M.C. sau C.M.C. Na variind şi vâscozitatea. Pot fi folosiți şi ca atare ca pulberi umectate, dar au capacitate de legare mai mică.

H.P.M.C. şi H.P.C. sunt folosite ca soluții apoase sau soluții în solvenți organici, sau sisteme de cosolvenți cu putere mare de legare.

Etilceluloza în soluție alcoolică 0,5-2% pentru substanțele sensibile la umiditate şi preparatele cu acțiune prelungită.

P.V.P. – ca soluție apoasă sau alcoolică, preferată fiind soluția alcoolică, granulatele uscându-se mai uşor. Se asociază substanțe instabile în mediu apos, pentru comprimate de supt sau de mestecat, cu vitamine.

Alginații – dintre excipienții naturali, sunt folosiți ca mucilagii.

Guma arabică şi tragacanta – mai puțin folosite fiind substanțe naturale care conțin impurități sau bacterii.

Silicații – veegum, bentonita pentru granularea pe cale umedă

Lianții pentru comprimarea directă şi prin granulare uscată.

Comprimarea directă foloseşte ca diluanți: Avicel, Emcompress, lactoza uscată prin spray, lactoza anhidră, amidon direct compresibil, Sugartab şi Nu-Tab, P.E.G. solizi cu greutate moleculară mare.

21.2.4. Dezagreganți

O condiție hotărâtoare pentru absorbția substanțelor active din comprimate o reprezintă desfacerea comprimatelor în particule primare, într-un timp corespunzător, când sunt aduse într-un mediu apos.

Teoretic, comprimatele cu medicamente solubile sunt considerate dezagregate când substanțele active s-au dizolvat (în apă sau suc gastric artificial). La comprimatele cu substanțe hidrofobe şi insolubile dezagregarea constă în desfacerea în granulate sau în pulberea inițială.

Dezagreganții sau dezintegranții sunt substanțe sau amestecuri de substanțe care au rolul de a anula eficacitatea lianților şi efectele forțelor fizice care au acționat la comprimare. Se consideră că dezagregarea reprezintă un proces invers celui întâlnit la comprimare (figura următoare).

O eliberare cât mai rapidă a substanțelor active din comprimate asigură un ritm de resorbție corespunzător şi comprimatele îşi pot exercita funcția terapeutică în organism. Timpul de dezagregare depinde de compoziția comprimatelor şi de duritatea acestora care rezultă în urma aplicării forței de compresiune.

Deoarece structura comprimatului este un agregat de granulate, dezagregarea comprimatelor cu substanțe insolubile trebuie să realizeze în prima fază descompunerea comprimatului în granulate şi apoi a acestora în pulberea inițială. În mod teoretic ar fi deci recomandabil să se adauge agenți dezagreganți atât în amestecul de pulbere cât şi la granulate. În practică, cel mai adesea agenții de dezagregare se adaugă numai după obținerea granulatelor.

Schema procesului de comprimare şi de dezagregare. Efectul dezagreganților depinde de: natura şi cantitatea de substanță activă, metoda de granulare, caracteristicile celorlalți adjuvanți, presiunea şi viteza de comprimare, îmbătrânirea comprimatelor după stocare.

În procesul dezagregării intervine solubilitatea substanței şi natura agentului de dezagregare, porozitatea comprimatului, umiditatea acestuia, hidrofilia substanței active.

S-a propus că dezagregarea se datorează măririi volumului agenților de dezagregare în contact cu apa. Un factor important este capilaritatea care favorizează pătrunderea apei în interiorul comprimatului, exercitarea unei presiuni hidrostatice şi dizolvarea legăturilor interparticulare de liant.

Mărirea volumului coloizilor hidrofili nu este suficientă pentru dezagregare. Studierea amidonului ca dezagregant a dus la concluzia cu umflarea începe de fapt la 40°C temperatură care nu se întâlneşte nici în condițiile din organism nici în probele de laborator. O importanță deosebită în procesul de dezagregare o are penetrarea lichidului prin rețeaua de capilare şi pori existente în comprimat. Lichidul pătrunde în interiorul comprimatului şi dizolvă punțile de agent liant iar dezagregarea este terminată când liantul este dizolvat în întregime. De aici rezultă că viteza de dizolvare a aglutinantului este determinantă pentru procesul de dezagregare.

Timpul de dezagregare necorespunzător constatat la comprimatele cu substanțe medicamentoase uşor solubile se aplică tot datorită capilarității. În aceste cazuri lichidul penetrat dizolvă rapid mari cantități de substanță activă şi prin aceasta se astupă capilarele de transport şi dezagregarea este prelungită.

Amidonul - cel mai folosit dezagregant. Se adaugă în concentrație de 5 -10% din greutatea comprimatului la granulatul uscat odată cu lubrifiantul. Adăugarea amidonului în amestecul de pulberi înainte de granulare dă rezultate slabe.

Carboximetilceluloza - se foloseşte în concentrații de 2-3% adăugată sub formă de pulbere în amestecul care urmează să fie comprimat direct.

Alginații - acidul alginic şi alginatul de calciu sunt substanțe insolubile care însă se îmbibă cu apa şi-şi măresc volumul determinând dezagregarea comprimatelor în particule fine. Se adaugă atât în masa pulberii cât şi uneori în granulat sau se prepară un granulat din alginat cu apă care după uscare se amestecă cu granulatele de substanțe active indiferent de agentul de aglutinare. Pentru a mări viteza de îmbibare se recomandă asocierea acidului alginic cu aerosil sau CMC-Na. Acolo unde acidul alginic ar putea duce la incompatibilități se poate folosi alginatul de calciu. Sărurile solubile ale acidului alginic şi carboximetilcelulozei se folosesc numai în cazuri speciale deoarece în contact cu acidul clorhidric din stomac dau acizi liberi corespunzători care formează în jurul comprimatului un strat mucilaginos care împiedică dezagregarea.

Celuloza microcristalină - este un dezagregant eficace pentru aproape toate substanțele medicamentoase, dar efectul apare la concentrații destul de mari ca circa 25%.

Aerosil - se foloseşte ca agent de dezagregare sub formă de granulat livrat de producător; acest granulat se poate comprima cu pulberea de substanță activă cu diferiți aglutinanți.

Se mai folosesc pectina, bentonita, veegum, agar-agar, ultraamilopectina, polivinilpirolidona, derivați de carboxivinil, amidonuri.

Amestecuri efervescente - în prezența unor amestecuri efervescente, dezagregarea se produce ca urmare a formării unui gaz, de obicei bioxid de carbon, în prezența apei. Se folosesc asocieri de bicarbonat de sodiu cu acid tartric sau citric. Astfel de comprimate se utilizează de obicei pentru obținerea soluțiilor şi de aceea ele trebuie să se dizolve complet în apă. În unele cazuri prezența bicarbonatului de sodiu în comprimat produce dezagregarea datorită faptului că în contact cu sucul gastric acid se formează bioxid de carbon. Prepararea comprimatelor de acest fel trebuie să țină seama de condițiile şi precauțiile necesare preparării şi ambalării produselor efervescente.

Se folosesc când dezagreganții obişnuiți nu au eficacitate sau când se doreşte o dezagregare rapidă.

Enzime - anumite enzime sunt dezagreganți foarte eficace datorită acțiunii lor asupra agentului de aglutinare pe care îl descompun în mediu umed. Se adaugă în concentrații foarte mici la granulat înaintea comprimării. Când s-a folosit amidon ca liant sunt necesare amilaze, pentru derivați de celuloză se adaugă celulaze, pentru gelatină proteaze, pentru gume hemicelulaze, pentru zaharoză invertaze. Folosirea enzimelor determină o dezagregare a aglutinatului care are ca rezultat desfacerea comprimatului.

Substanțe tensioactive - au rol de hidrofilizator şi acționează indirect ca dezagreganți favorizând desfacerea unor comprimate cu substanțe hidrofobe deoarece înlesnesc pătrunderea apei în comprimat. Se folosesc laurilsulfatul de sodiu, tween-uri, pluronici, stearat de trietanolamină, dietilsulfosuccinat de sodiu şi altele. Sunt necesare cantități foarte mici de substanțe active pentru favorizarea umectării.

Modul de încorporare a substanțelor tensioactive poate fi diferit. Acestea se pot adăuga direct în lichidul cu care se face granularea sau se adaugă sub formă de soluție alcoolică peste amidonul prezent ca dezagregant şi se usucă sau se atomizează soluția de substanță tensioactivă peste materialul de comprimat şi se usucă. Ultima metodă dă rezultate mai bune.

O asociere de 10% amidon şi 0,2% substanță tensioactivă asigură o dezagregare rapidă chiar în formulele în care sunt incluse substanțe puternic hidrofobe.

În tehnologia comprimării trebuie să se acorde o atenție deosebită cantității de tensioactiv. Cantități prea mari pot duce la formarea unor complecşi stabili cu substanțele active care nu mai au acțiune terapeutică. Astfel de reacții sau alte incompatibilități posibile dintre tensioactivi şi substanțele active trebuie evitate.

21.2.5. Lubrifianți

Lubrifianții folosiți în procesul de comprimare sunt substanțe care adăugate granulatelor asigură umplerea regulată şi uniformă a matriței, evită aderarea şi lipirea materialului de poansoane şi matriță în timpul comprimării şi favorizează evacuarea comprimatului.

În tehnică, prin lubrifiere se înțelege o acțiune de ungere iar un lubrifiant este un material lichid, semifluid sau lichid care se interpune între suprafețele a două solide aflate în contact de frecare.

Lubrifianții sunt adjuvanți prețioşi care fac posibilă şi uşurează operația de comprimare. Prin prezența lor uşurează efortul maşinii şi diminuează uzarea poansoanelor şi matrițelor, în special când se lucrează cu substanțe abrazive.

Lubrifianții formează la suprafața granulatelor un film uniform care diminuează frecarea. Prezența lubrifianților duce la comprimate cu aspect mai elegant, cu suprafețe mai netede şi asigură o imprimare mai netă pe comprimat a unor inscripții practicate sub forma de incizii sau reliefuri.

S-a căutat să se stabilească o legătură între acțiunea lubrifiantului şi structura chimică şi modul de acțiune.

Din acest punct de vedere se pot deosebi:

- lubrifianți de tip hidrodinamic sau fluid, care acționează pe baza vâscozității când suprafețele în frecare sunt separate de un film de lubrifiant fluid. În acest mod acționează hidrocarburile, acidul stearic;

- ***lubrifianți de tip bipolar***, care au moleculă amfifilă, a căror acțiune se datorează catenei de atomi de carbon;

- ***lubrifianți solizi de tip laminar***, la care acțiunea rezultă datorită orientării cristaline în timpul presiunii (talc).

La lubrifianții de tip lichid există o dependență între eficacitate şi vâscozitate, o vâscozitate mai mare fiind avantajoasă. Au dezavantajul că se prelucrează greu, fiind încorporați prin intermediul unor solvenți organici. Au fost de asemenea observate incompatibilități cu unele substanțe active. Sunt folosiți rar.

La substanțele amfifile, comportarea este în funcție de lungimea lanțului de atomi de carbon; lubrifianții de acest tip sunt superiori celor de tip fluid; sărurile metalice ale acizilor graşi sunt lubrifianți superiori, dar au proprietăți lubrifiante satisfăcătoare şi acizii graşi, alcoolii graşi, alchilsulfonații.

Dintre lubrifianții laminari cel mai mult se foloseşte talcul. Lubrifianții pot fi grupați după funcția pe care o îndeplinesc în:

1. *lubrifianți propriu-zişi,* care diminuează frecarea suprafeței laterale a comprimatului de matriță şi favorizează expulzarea;
2. *glisanți,* care îmbunătățesc curgerea granulatelor din pilnia de alimentare în matriță şi permit o umplere uniformă a acesteia;
3. *antiaderenți sau antiadezivi*, care micşorează aderarea (lipirea) materialului de matriță şi poansoane.

O acțiune avantajoasă se poate obține folosind o asociere dintre un lubrifiant propriu-zis, un antiadeziv şi un glisant, cum este de exemplu amestecul de: stearat de magneziu, amidon şi talc.

În general, lubrifianții trebuie să fie folosiți sub formă de pulbere foarte fină, care să treacă prin sita 80-100 ochiuri/cm. O astfel de pulbere se asociază intim cu materialul imediat înainte de comprimare; amestecând cu precauție astfel ca granulatele să nu se sfărâme.

Cantitatea de lubrifiant care trebuie folosită variază cu tipul de lubrifiant şi substanțele medicamentoase cu care se lucrează. În general, se folosesc cantități mici de circa 1% dar proporția poate creşte până la 5% sau chiar mai mult. Prezența lubrifianților în cantitate mare poate să determine mărimea timpului de dezagregare deoarece majoritatea lor au pronunțate proprietăți hidrofile.

Talcul este substanța cea mai folosită deoarece are un bun efect antiaderent şi în parte uşurează curgerea granulatului în pâlnie. Pentru a se obține o bună lubrifiere cu talc este necesară o proporție de circa 3%. Uneori pentru a se obține o eficacitate corespunzătoare este necesară o cantitate de 5-10% talc. Farmacopeea română ediția a X-a limitează adaosul de talc la 3% în afară de unele cazuri speciale.

Calitatea de lubrifiant a talcului este o urmare a caracteristicilor cristalelor care, datorită onctuozității, alunecă între ele. Supuse unor forte de frecare tangențiale, cristalele de talc se desfac lamelar. Această comportare este favorizată de apa absorbită între straturile cristalului. Duritatea scăzută a talcului contribuie de asemenea la efectul de lubrifiere. Mărimea particulelor determină efectul de lubrifiere. Un talc obişnuit realizează acelaşi efect în concentrația de 8%, ca şi un talc

fin în concentrație de 3% iar după pulverizarea avansată de 5 ore în moara cu bile, necesarul de tale se reduce la 1%.

Un inconvenient posibil al utilizării talcului îl constituie prezența proprietăților absorbante datorită cărora pot fi reținute unele medicamente (fenotiazină, alcaloizi din corn de secară, baze cuaternare de amoniu).

'I'alcul nu este totdeauna bine suportat de mucoase şi s-a semnalat nocivitatea fiziologică a talcului, dar în cantități obişnuite talcul poate fi acceptat. Se utilizează şi diferite amestecuri de: talc, aerosil şi stearat de magneziu în proporție de 8:1:1, talc cu alcool cetilic (9:1), talc cu stearat de magneziu (9:1), talc cu emulsie de silicon, aerosil (8:9:1). Aceste amestecuri se folosesc în concentrație de 3%.

Amidonul - este o substanță care reglează curgerea granulatului în pâlnie. Din acest punct de vedere amidonul este de două ori mai activ decât talcul şi polietilenglicolul 6000. Amidonul contribuie şi la diminuarea lipirii materialului, dar nu reduce forța necesară evacuării comprimatului.

Proprietatea de glisare a amidonului creşte cu cantitatea adăugată, în practică folosindu-se proporții de 10-20% amidon care se adaugă granulatelor uscate înainte de comprimare. În aceste condiții amidonul îndeplineşte atât funcția de agent de curgere favorizând totodată capacitatea dozării cât şi cea de agent dezagregant. Se utilizează mai ales amidonul de cartofi, deşi şi celelalte sorturi naturale au o comportare apropiată.

Acidul stearic **-** este un lubrifiant bun, folosit în proporție de 1-2%, dar prezintă dezavantajul că măreşte timpul de dezagregare al comprimatelor. Se poate adăuga sub formă de pulbere foarte fină sau sub formă de soluție eterică care se dispersează peste granulat. Este recomandat pentru lubrifierea granulatelor care conțin o cantitate mare de zahăr.

Stearatul de magneziu **-** este foarte des folosit pentru efectul de lubrifiere; se găseşte sub formă de pulbere foarte fină, având densitate aparentă 0,25. Se recomandă adăugarea în proporție de 0,5%, cantități peste 2% nefiind indicate. Datorită caracterului hidrofob şi proprietăților mecanice stearatul de magneziu în proporții ridicate inhibă dizolvarea, măreşte timpul de dezagregare şi reduce rezistența mecanică a comprimatelor. Forma fizică, mărimea particulelor şi conținutul în umiditate influențează comportarea stearatului de magneziu. Se foloseşte cu rezultate bune în amestec constituit din stearat de magneziu 1 p şi talc 9 p. Uneori pot să survină incompatibilități datorită alcalinității stearatului de magneziu care influențează stabilitatea substanțelor medicamentoase (acid acetilsalicilic şi alte substanțe cu caracter acid).

Uleiuri minerale - uleiul de vaselină este un aditiv de tip fluid care se foloseşte în cantități mici 1-2%. Pentru a se asigura o repartiție uniformă la suprafața granulatelor se pulverizează peste material sub formă de soluție eterică. Cantitatea de ulei nu trebuie să depăşească limitele indicate deoarece comprimatele au aspect neuniform, putând elibera picături de ulei. Se pare că acțiunea uleiului mineral este în strânsă legătură cu presiunea exercitată. Uleiul fluid de parafină este eficace în cazul

unei presiuni moderate. La presiuni mai înalte este convenabil să se recurgă la uleiuri minerale mai vâscoase sau la parafină.

Grăsimi, uleiuri, ceruri - lubrifianții graşi dau, în general, rezultate bune, dar adăugarea lor necesită dizolvarea în eter, operație greoaie şi costisitoare. Astfel de substanțe prezintă dezavantajul că pot determina o prelungire a timpului de dezagregare deoarece au tendința să pătrundă în interiorul granulatelor. Se folosesc numai în anumite cazuri speciale: unt de cacao, unt de cocos, tristearat de gliceril, ceară de albine, ceara carnauba etc.

Siliconii - se folosesc sub formă de uleiuri sau emulsii. Uleiurile de siliconi în proporție de 1-2% asigură o bună curgere a granulatelor, iar dezagregarea este corespunzătoare. Emulsiile de uleiuri siliconice în concentrații de 2,% în prezență de talc înlătură complet aderarea materialului la poansane. Efectul lubrifiant al siliconilor este practic nul, de aceea trebuie să se asocieze cu un bun lubrifiant cum ar fi stearatul de magneziu. Cel mai important avantaj al siliconilor este inerția chimică, fiind indicați la prepararea comprimatelor în care pot să apară diverse reacții chimice (comprimate de acid acetilsalicilic).

***Aerosilul* -** plus varietățile sale şi în special tipul R-972 care este hidrofob, a fost propus ca agent de reglare a curgerii.

Lubrifianți solubili. Pentru comprimatele care trebuie să se dizolve în apă este necesar să se folosească substanțe solubile. În general, substanțele solubile au o acțiune lubrifiantă mai puțin eficace decât cele insolubile. Pentru comprimate de uz extern se recomandă uneori acid boric în concentrație de 2%.

Polietilenglicolii cu greutate moleculară mare au dat rezultate bune. Polietilenglicolul 14000 în proporție de 4% adăugat sub formă de pulbere foarte fină asigură o bună lubrifiere granulatelor. Se pot adăuga şi sub formă de soluții 2 -10%, în dizolvanți organici. Prezența polietilenglicolilor poate influența defavorabil dezagregarea şi duritatea comprimatelor.

Antistatici. Pulberile foarte fine acumulează la suprafața particulelor o cantitate mare de energie. Aceste forțe electrostatice sunt mai numeroase la particulele sub 100 μm. Unii electroni sunt îndepărtați de la suprafața cristalelor şi trecuți în altă parte. Această separare de sarcină poate avea 1oc între materialul măcinat şi părțile metalice ale morii. Particulele rezultate au sarcini electrice de acelaşi semn, se resping între ele şi de aceea pulberea respectivă devine voluminoasă. Dacă particulele sunt încărcate cu sarcini de semn contrar se produce o aglomerare intensă a materialului.

Pentru înlăturarea sau micşorarea efectului sarcinilor electrostatice se pot adăuga substanțe antistatice. Adăugarea unor astfel de substanțe produce mărirea conductibilității şi distrugerea câmpului electric.

Substanțe adăugate la comprimate pentru efectul lor antistatic: stearat de magneziu, talc, lactoză, fosfat dicalcic, aerosil, derivați de amoniu cuaternar.

21.4.6. Alte componente ale comprimatelor

În anumite cazuri, la prepararea comprimatelor se adaugă şi alte substanțe care îndeplinesc diferite roluri: adsorbanți, coloranți, aromatizanți, îndulcitori, stabilizanți.

Adsorbanți: La prelucrarea comprimatelor care conțin tincturi, extracte fluide, uleiuri, esențe, vitamine liposolubile, produse fluide, amestecuri eutectice, este necesară adăugarea de substanțe care să adsoarbă umiditatea şi să asigure amestecului caracteristicile necesare comprimării.

Astfel de substanțe se folosesc şi atunci când medicamentele au tendința de a adsorbi apa sau sunt alterabile în prezența umidității.

Amidonul poate fi folosit pentru a adsorbi cantități limitate de umiditate sau de esențe. În general, cantități mici de lichid pot fi adsorbite de amidonul adăugat ca diluant. În acelaşi scop au fost recomandate pulberi anorganice cum sunt caolinul, fosfatul tricalcic, bentonita sau talcul.

În ultimul timp au fost introduşi în practică derivați de acid salicilic coloidal sau celuloză microcristalină. Acestea se prezintă sub formă de pulberi foarte fine, uşoare care pot fi conservate în stare uscată fără să se aglomereze grație structurii poroase a particulelor microscopice.

Acidul silicic coloidal*.* Diferite produse comerciale care sunt constituite din acid silicic coloidal au fost folosite ca adsorbanți cu rezultate dintre cele mai bune. Aerosilul sau un produs similar Cab-O-Sil-ul este format din bioxid de siliciu pur, care datorită fineții particulelor prezintă o suprafață activă de 200 m^2/g. Particulele au dimensiuni de 0,015-0,20 µm. Pulberea de Aerosil poate adsorbi cantități foarte mari de lichid; amestecul de 40% apă continuă să se scurgă liber ca o pulbere.

Fixarea moleculelor de apă sau a altor lichide are loc ca urmare a unei reacții de chemosorbție, cu atât mai activă cu cât substanța adsorbită este capabilă să formeze punți de hidrogen.

Dată fiind capacitatea mare de adsorbție există riscul ca la prelucrarea comprimatelor în care se află Aerosil, unele substanțe active să fie adsorbite ireversibil sau să fie cedate greu.

Adsorbanți pentru substanțe solide. În unele formule de comprimate substanța activă este prescrisă în cantități foarte mici de ordinul miligramelor. Obținerea unei dispersări omogene a medicamentului în toată masa de material este foarte dificilă datorită concentrației foarte reduse de 1:10000 sau mai mici. Adsorbția substanței medicamentoase pe un suport sau agent de vehiculare permite o uniformizare corespunzătoare. Medicamentul dizolvat într-un solvent adecvat este amestecat cu o substanță solidă după care urmează evaporarea solventului iar substanța activă rămâne depusă pe particulele solide.

Produsele folosite în acest scop sunt: lactoza, amidonul, celuloza micro-cristalină, acidul silicic coloidal.

Adsorbția care înglobează substanța activă în spațiile goale ale unei substanțe gazdă poate fi utilă pentru încorporarea cantităților mici de substanță activă, pentru protejarea unor medicamente sensibile sau pentru intensificarea adsorbției.

Coloranți. Marea majoritate a comprimatelor sunt de culoare albă sau aproape albă. Anumite comprimate pot fi colorate în funcție de culoarea componentelor active. Există însă cazuri când, din motive speciale se adaugă un colorant. Astfel se poarte recurge la colorarea artificială pentru a atrage atenția asupra activității, a evita accidente, pentru a indica o concentrație diferită de substanță medicamentoasă sau. din considerente de ordin estetic sau comercial. Culorile pastel sunt preferate deoarece nu produc pătarea comprimatelor.

Unele farmacopei prevăd colorarea unor comprimate care conțin substanțe toxice.

În general, se folosesc substanțe admise la colorarea alimentelor: roşu de amarant, indigotină, portocaliu GCN, galben tartrazină, albastru de metilen, violet de gențiana.

Colorantul se poate încorpora sub formă de pulbere adăugată la celelalte componente :astfel încât să se realizeze un amestec omogen care se uniformizează şi prin cernere. Un alt procedeu este de a dizolva colorantul în alcool sau în lichidu1 de aglutinare.

Aromatizanți şi edulcoranți. Aromatizarea este indicată pentru comprimatele care trebuie să se desfacă treptat în gură, sau la cele efervescente. Substanțele aromatizante se adaugă în cantități minime dizolvate în alcool sau eter. Uneori se folosesc produse din comerț constituite din esențe adsorbite stabil pe un suport pulverulent. Aceste pulberi sunt avantajoase deoarece se înlătură adaosul de substanțe uleioase care pot influența negativ asupra stabilității comprimatelor şi asupra timpului de dezagregare.

Îndulcitorii se folosesc, în special, pentru comprimate de supt sau sublinguale sau pentru comprimate per orale efervescente. În afară de zahăr, care este folosit curent, se recomandă o serie de alți produşi (glucoză, lactoză, manită etc.) sau substanțe din alte grupe chimice care nu se metabolizează la glucoză sau au o mare capacitate de îndulcire cum sunt zaharina, ciclamații etc. Acestea sunt destinate a îndulci produsele dietetice pentru diabetici şi produsele insipide sau amare deoarece aceste substanțe au o remanență mai mare pe papilele gustative decât celelalte substanțe.

Zahărul. Este îndulcitorul cel mai cunoscut, folosit şi la prepararea comprimatelor, în special, a celor destinate să se dizolve în gură. Prezintă unele dezavantaje care îi limitează aplicarea, cum sunt puterea de îndulcire relativ moderată ceea ce duce la cantități apreciabile într-un amestec dat, întârzierea dezagregării. Capacitatea de îndulcire relativă a edulcoranților în comparație cu zahărul variază astfel: zaharoza 1, ciclamat de sodiu sau de calciu 30, zaharina 550,

dulcina 250, sorbitelul 0,5, glicerina 0,5, levuloza 1,73, glucoza 0,74, maltoza 0,32, galactoza 0,32, lactoza 0,15.

Zaharina este utilizată mai ales sub formă de sare de sodiu care este uşor solubilă. În cazuri speciale pentru pacienți cu regim hiposodic se foloseşte sare de calciu sau forma activă. Prezintă avantajul că se adaugă în cantități foarte mici şi poate fi administrată la diabetici. Este mai greu acceptată lăsând o senzație de gust neplăcut.

Ciclamatul de sodiu. Este utilizat ca îndulcitor, având un gust plăcut şi putând fi aplicat şi la produsele destinate diabeticilor.

Se folosesc adesea asocieri de zaharină şi ciclamat în care este prezentă capacitatea mare de îndulcire a zaharinei şi gustul plăcut al ciclamatului.

Stabilizanți. La prepararea comprimatelor se adaugă destul de rar substanțe stabilizante. Se poate menționa adăugarea unor substanțe tampon pentru unele medicamente care sunt stabile la un anumit pH, adăugarea de substanțe absorbante pentru medicamente sensibile la umiditate etc.

21.5. Prepararea comprimatelor

Principiul preparării comprimatelor este foarte simplu, dar punerea lui în practică este destul de complicată. Pentru a avea un comprimat corespunzător materialul de comprimat (pulberea sau granulatul) trebuie să aibă proprietăți mecanice şi forme particulare:

- o anumită granulometrie;
- o anumită capacitate de curgere, care să asigure umplerea uniformă şi rapidă a matriței;
- să aibă o anumită capacitate de legare, de comprimare corespunzătoare;
- capacitate de expulzare uşoară;

iar comprimatele obținute trebuie să aibă:

- o rezistență corespunzătoare;
- o dezagregare eficientă în sucurile digestive, excepție făcând comprimatele care se desfac în gură sau în alte cavități.

Pentru realizarea acestor caracteristici, la prelucrarea substanțelor medicamentoase în comprimate, pe lângă adăugarea de excipienți este necesar şi un tratament special, respectiv granularea.

Scopul granulării este:

- modificarea structurii materialului,
- mărirea densității,

care duce la

- ameliorarea proprietăților de curgere,
- reducerea proporției de aer dintre particule, aer care împiedică în bună măsură comprimarea.

Prin granulare se obține de asemenea un material mai uşor de legat (când se foloseşte lichid de granulare cu substanțe cu proprietăți adezive) şi forța necesară comprimării este mai mică.

Granularea se realizează fie pe cale umedă, fie pe cale uscată.

În ultima vreme s-a pus la punct o metodă de comprimare directă, realizată fără a transforma pulberea în granulate.

În mare există trei procedee de comprimare:

1. comprimarea după granulare umedă (sau pe cale umedă)
2. comprimare după granulare uscată (pe cale uscată)
3. comprimare directă

În primul procedeu se intervine cu umiditate, în procedeele 2 şi 3 se evită umiditatea. Deci le putem reduce la două procedee:

a. pe cale uscată,
b. pe cale umedă.

Obținerea comprimatelor prin granulare pe cale umedă. Este cel mai răspândit procedeu, fiind o granulare clasică; s-au făcut modificări care au dus la procedee speciale.

Principalele etape de lucru în procedeul clasic:

1. **obținerea unei pulberi compuse** din substanțele active şi excipienți. Excipienții care se adaugă au rol diluant (când este cazul), dezagregant (adăugați în parte sau în totalitate), stabilizanți, edulcoranți, adsorbanți. La rândul ei această fază se împarte în mai multe subfaze
2.
   - cântărirea,
   - pulverizarea,
   - cernerea,
   - obținerea puberii compuse.

2. umectarea amestecului de pulbere cu soluții de lianți;

3. formarea granulatelor sau granularea propriu-zisă;

4. uscarea granulatelor;

5. uniformizarea granulatelor;

6. amestecarea granulatelor cu lubrifianții şi agenții de dezagregare (în proporție de 1/3, şi care se aduc în 2 etape - înainte şi după granulare; au rolul de a desface comprimatele în granulate);

7. comprimarea propriu-zisă.

1. **obținerea unei pulberi compuse.** Se face prin procedee obişnuite, după regulile de obținere a unei pulberi compuse; deci componentele se aduc la gradul de diviziune corespunzător prin măcinare şi cernere, apoi se amestecă.

Amestecarea componentelor se face în amestecătoare de capacitate corespunzătoare cantității de pulbere, respectiv:

- tamburi rotativi;

- tobe de amestecare;
- amestecătoare malaxoare.

Toate acestea trebuie să fie bine închise.

Tot în această fază se pregăteşte şi soluția de liant, cu toate ca nu este trecută ca o fază distinctă.

2. umectarea amestecului de pulbere cu soluția de liant deja preparată. Lichidul de umectare este adăugat peste pulbere în acelaşi aparat folosit şi pentru amestecare. Alegerea agentului de umectare se face în funcție de compoziția amestecului de pulbere şi de tipul de comprimat, respectiv timpul de dezagregare al comprimatului.

Lichidul de umectare se poate turna direct peste pulbere, sau se poate pulveriza.

Cantitatea de lichid de granulare sau de umectare se determină prin încercări preliminare, fiind adăugat treptat, urmărind ca distribuția sa în masa de pulbere să fie cât mai uniformă.

Se poate folosi numai un solvent, care dizolvă parțial componentele din amestec, favorizând obținerea aglomerărilor de pulbere, deci formarea granulatelor.

Se folosesc: apa, alcoolul de diverse concentrații, alcoolul izopropilic, siropul de zahăr, soluția de macromolecule, soluția de gelatină, soluția de P.V.P., coca de amidon.

Liantul se adaugă până se obține o masă umezită, coerentă (adică să se adune), dar să nu fie excesiv de umedă, când devine lipicioasă sau prea moale. Acest lucru se constată prin strângerea masei în mână: aceasta trebuie să se aglomereze şi să rămână cu suprafața netedă, dar să nu fie lipicioasă.

3. granularea propriu-zisă reprezintă transformarea masei umede în granulate, masa fiind forțată să treacă prin ochiurile unei rețele de sită sau orificiile unei plăci perforate, obținându-se particule cu forme şi dimensiuni diferite, în funcție de orificiile prin care au trecut.

„În mic” operația se face manual, presând şi frecând masa cu podul palmei, obținând granulate de formă cilindrică.

În industrie, granularea se face cu mijloace mecanizate, cu granulatoare rotative şi oscilante. Granulatoarele oscilante sunt constituite dintr-un dispozitiv cu bare metalice, paralele, care au mişcare de du-te – vino şi obligă masa umedă să treacă printr-o grilă semicirculară, aşezată orizontal. Se obțin astfel granulate mai scurte şi poroase (sunt mai uniforme).

Calitatea granulatelor depinde de formularea lor şi de caracteristicile aparatului de granulare:

- dimensiunea orificiilor;
- presiunea exercitată;
- viteza de rotație;
- viteza de oscilație.

Dimensiunea granulatelor este legată de mărimea comprimatelor, pentru comprimate mai mici se folosesc granulate mai mici.

4. uscarea granulatelor se face imediat după obținere şi cel mai frecvent se folosesc:

- etuve;
- dulapuri uscătoare, pe platouri;
- uscătoare în pat fluidizat

Uscarea în etuve sau dulapuri uscătoare se efectuează aducând granulatul pe tăvi de lemn sau metal perforat, aşezate în straturi de 1 cm, care trebuie să fie cât mai uniforme.

Uscarea este grăbită în încăperi prevăzute cu ventilatoare, cu un curent de aer cald şi temperatură reglată. Uscarea durează 6 – 12 ore. Pentru un randament mare se folosesc uscătoare în pat fluidizat, introducând granulatele într-un recipient cu fund perforat, străbătut de jos în sus de un curent de aer cald, care le ridică şi le agită, creând un pat fluidizat de granulat. Este un procedeu rapid, dar dacă nu este bine reglat, granulatele se mărunțesc peste limita admisă, deci are loc desfacerea acestora.

Uscarea se face până la un anumit grad de umiditate. Prin eliminarea completă a umidității se obțin granulate sfărâmicioase, comprimatele obținute se desfac, fenomenul fiind cunoscut sub numele de „copping" – comprimatelor le sar capacele.

Uscarea se face până la o umiditate de 3-5%, numită umiditate reziduală.

Această umiditate favorizează comprimarea, reducând sarcinile electrostatice ale materialului. Uscarea are loc la 50^0C, dar şi la temperaturi mai mari, în funcție de sensibilitatea materialului la 80-90^0C.

5. uniformizarea granulatelor;

După uscare în material există granulate aglomerate, fiind necesară operația de trecere a acestora prin sită, pentru:

- a obține particule de dimensiuni bine determinate;
- a obține particule cu o curgere corespunzătoare;
- a separa granulatele lipite.

De obicei pentru uniformizare se foloseşte o sită cu ochiuri mai mici decât la obținerea granulatelor.

Mărunțirea aglomeratelor de granulate se face cu diferite echipamente de mărunțire, granulatoare oscilante prevăzute cu o sită, care realizează simultan operațiile de mărunțire şi uniformizare.

Mărimea granulatelor variază între 350-700 μm.

În amestecul respectiv, trebuie să fie şi o cantitate de pulbere, sub 20%, care să asigure umplerea uniformă a matriței. În această pulbere intră şi lubrifianți şi o parte din dezagreganți. În cazul în care avem o proporție mai mare de pulbere, aceasta se îndepărtează.

6. amestecarea granulatelor cu lubrifianții şi agenții de dezagregare. Granulatele uniformizate se amestecă cu lubrifianții, dezagreganții, aromatizanții, acei excipienți care nu pot fi incluşi înainte, deoarece s-ar pierde prin volatilizare, şi cu unii coloranți aduşi în soluție peste granulat.

Lubrifianții şi dezagreganții adăugați în pulbere foarte fină, cernută peste granulate, sau adăugată treptat în granulat, în continuă agitare. În industrie, această operație se face în amestecătoare bine închise.

Lubrifianții pot fi aduşi şi sub formă de soluție în solvenți volatili.

Procedee speciale de granulare pe cale umedă. Granularea clasică este o operație complicată, care durează mult, având nevoie de mai multe dispozitive de lucru. Transferul materialului produce pierderi de material şi printr-o expunere prelungită la factorii externi degradează unele substanțe active.

Avantaje:

- se poate observa, printr-un simplu control, momentul completei umectări;
- de asemenea, dacă apar mici diferențe în proprietățile unor excipienți, cum ar fi gradul de pulverizare, acestea nu influențează prea mult calitatea granulatului, deci nici comprimarea.

Metodele speciale de granulare umedă, folosesc aparate care efectuează succesiv toate operațiile granulării umede:

1. obținerea unei pulberi compuse,
2. umectarea,
3. granularea propriu-zisă,
4. uscarea,
5. uniformizarea granulatului când este cazul.

A. Granularea în pat fluidizat sau granularea prin fluidizare este procedeul cel mai folosit. Pentru aceasta folosim un uscător cu pat fluidizat, adaptat pentru granulare. Peste pulberea din recipientul cu fund perforat se pulverizează soluția de liant, cu o anumită viteză.

Pulberea este agitată la o anumită înălțime şi peste ea se stropeşte o soluție de liant, când particulele umezite se aglomerează. După ce granulatul se formează se întrerupe pulverizarea soluției de liant, se introduce aer cald până la uscarea granulatelor. Operația trebuie bine condusă, fiind necesară reglarea debitului de aer cald, a debitului de pulverizare a lichidului de legare şi timpului de lucru, pentru a obține granulate uniforme, de dimensiuni corespunzătoare, care au o comprimare bună. Toate operațiile au loc în spațiu închis, evitând contactul cu mediul extern.

Excipienții se aleg cu mare atenție, variațiile în caracteristicile lor duc la variații ale granulatelor.

Prin acest procedeu de granulare se obțin granulate mai friabile decât prin granularea clasică, datorită repartiției neuniforme a soluției de liant peste pulbere, în pat fluidizat.

B. alt procedeu de granulare este **granularea în turbină** sau amestecător. Pulberea de granulat este tasată, în turbina de drajefiere sau amestecător cu proiecție turbulentă. Peste pulbere se adaugă, în cantitate bine determinată, se pulverizează, pulberea fiind în agitare. Se obțin granulate bine calibrate, care urmează să fie uscate, în aceeaşi turbină printr-un curent de aer cald, când se încălzeşte conținutul şi se usucă.

Procedeul este mai puțin folosit în indusria farmaceutică şi mai mult folosit în industria alimentară.

C. alt procedeu folosit este **uscarea prin spray** (sau deshidratarea). în acest caz o suspensie formată din substanțe active şi excipienți dispersate în soluția adezivă de liant, este uscată prin spray sau pulverizare într-un curent de aer cald, picăturile se usucă (deshidratează rapid) transformându-se în granulate de anumite dimensiuni, cu o curgere liberă şi capacitate de comprimare superioară.

Timpul de uscare şi formarea granulatelor este scurt, expunerea la căldură este minimă, procedeul fiind recomandat pentru substanțele care se pot oxida sau hidroliza.

D. un alt procedeu de granulare este **extruderea**, ce reprezintă un procedeu în care masa de pulbere este umectată, dar adusă la un grad de umectare mai mare, este mai moale şi este forțată să treacă prin orificiile unei plăci de oțel, fiind împinsă de un şurub spiralat, helicoidal, fără sfârşit (asemănător obținerii cărnii tocate).

Granulatele se obțin sub forma unor şnururi, culese pe o placă, cu o bandă rotativă, cu suprafață crenelată cu striuri sau netedă. Datorită rotirii şnururile sunt mărunțite şi transformate în particule aproape sferice, apoi transferate în uscătoare cu pat fluidizat pentru uscarea propriu-zisă.

Dispozitivul de formare a granulatelor numit EXTRUDER serveşte şi ca amestecător pentru umectarea pulberii (este şi o fază intermediară la obținerea paletelor).

Se pot obține granulate de mărimi variabile, în funcție de orificiile prin care materialul este împins.

Pentru a mări randamentul au fost realizate, în industrie amestecătoare high shearer, granulatoare de mare viteză, care efectuează în acelaşi aparat amestecarea pulberii, umectarea prin pulverizarea soluției de liant şi granularea propriu-zisă prin agitarea masei umezite, în anumite condiții. Viteza granulatorului este de câteva sute până la 1000 rotații/minut. Cele mai perfecționate aparate au pereți dubli, permițând uscarea granulatelor. Au dispozitive de evacuare a solventului, din soluția de liant, care este absorbit şi reciclat.

Granularea pe cale uscată. Metoda granulării pe cale uscată este folosită când substanțele active nu suportă acțiunea umidității şi căldurii, care intervine în granularea pe cale umedă, sau substanțele active sunt prea solubile în lichidul de umectare, obținându-se o masă prea lipicioasă. Aglutinarea particulelor de pulbere are loc sub acțiunea presiunii înalte. Pentru a asigura o coeziune corespunzătoare între particule, substanțelor active li se adaugă excipienți lianți, sub formă de pulbere uscată.

Se adaugă şi excipienți diluanți (dacă este cazul) şi lubrifianți.

Înaintea comprimării propriu-zise sunt trei faze:

1. obținerea pulberii compuse, asemănător granulării pe cale umedă;
2. comprimarea amestecului de pulbere;
3. uniformizarea, mărunțirea şi cernerea.

1. prima fază este asemănătoare cu granularea umedă.

2. comprimarea se poate realiza în două moduri:

- comprimarea sub formă de brichete, comprimate mari, dure, realizate cu maşini de comprimat puternice, maşini cu excentric, cu un singur poanson, sau prese hidraulice sau maşini rotative cu un dispozitiv de alimentare forțată. Se obțin brichete, de unde şi numele operației de brichetare, precomprimare sau dublă comprimare.
- obținerea comprimatului prin procedeul de compactare – amestecul de pulberi fiind trecut printre doi cilindrii orizontali, din oțel, acționați de un motor puternic, cilindrii rotindu-se în sens invers, unul față de celălalt ; pulberea este forțată cu un şurub. Se realizează prin presare , o formă de placă dură. Aparatul se numeşte compactor cu role sau chilsonator.

3. uniformizarea, mărunțirea şi cernerea.

Brichetele şi placa compactată în a treia fază sunt mărunțite şi uniformizate, cu dispozitive numite granulatoare cu ciocane sau tip oscilant, care mărunțesc şi apoi trec prin sită. Mărunțirea se face până se obține o pulbere groscioară. Uneori brichetarea se poate repeta de 2 sau mai multe ori, până se obține un amestec suficient de coeziv.

Granulatele obținute prin compactare nu au tendință de separare şi o curgere bună. Metoda este puțin utilizată fiind costisitoare, necesită o energie mare. Este aplicată doar pentru:

- substanțe foarte sensibile la umiditate,
- comprimate efervescente,
- pulberi uşoare, cu o coeziune mică, reprezentate mai ales de pulberile vegetale.

Comprimatele obținute doar prin granulare uscată se dezagregă mai uşor ca cele obținute prin granulare umedă.

Comprimarea directă. Termenul de comprimare directă a fost folosit mult timp, pentru a desemna comprimarea unui singur compus cristalin, de obicei o substanță anorganică, cristalizată în sistemul cubic: clorură de sodiu, bromură de sodiu, bromură de potasiu, într-un produs compact fără altă adăugare de excipient.

Un număr foarte mic de substanțe au caracteristicile necesare comprimării:

- curgere liberă,
- coeziune satisfăcătoare,
- lubrefiere.

Ele fiind substanțe solubile desfacerea lor în organism şi implicit biodisponibilitatea se face după dizolvarea comprimatului.

Această dizolvare cere un timp îndelungat, pentru că în organism cantitatea de lichid pentru dizolvare este mică sau se formează o soluție concentrată de substanțe active care este iritantă, precum clorura de potasiu.

În prezent termenul de comprimare directă are semnificație mai largă, definind procesul prin care comprimatele se obțin direct din amestecul de pulberi de substanțe active şi excipienți corespunzători (diluanți, lianți, dezagreganți, lubrifianți). Această pulbere compusă nu suferă însă nici un tratament prealabil, ca la cele două granulări, cu excepția substanțelor puternic active care se pot dizolva şi încorpora prin pulverizarea soluției obținute pe unul din excipienți. Aceste substanțe se pot transforma şi în pulberi titrate după care se încorporează în amestec.

Fazele comprimării directe:

1. amestecarea componentelor în vederea obținerii pulberii compuse;
2. comprimarea propriu-zisă.

Extinderea acestei metode de comprimare s-a datorat introducerii de excipienți direct compresibili, primul fiind lactoza uscată prin spray. Din 1960 au fost introduşi şi alți excipienți:

- celuloza microcristalină (MCC, Avicel);
- amidonul 1500 (Starch 1500) pregelatinizat, solubil în apă la rece, direct compresibil;
- fosfatul bibazic de calciu dihidrat Emcompress;
- sorturile de zaharoză: Nu-Tab, Sugartab;
- sorturi de glucoză direct compresibilă;
- precum şi variații ale sorbitolului şi manitolului.

De asemenea se aduc modificări maşinii de comprimat, adaptându-se maşinilor rotative un sistem de alimentare forțată şi un dispozitiv ce realizează precomprimarea.

Avantajele comprimării directe:

- este economică,
- echipament de lucru şi faze de fabricare mai puține,
- un consum mai mic de materii prime,
- un număr mai mic de probe de control,
- un număr de operații mai mic.

Comprimatele care se obțin se dezagregă uşor, desfacerea se face direct în particulele primare, lipsind faza de desfacere în granulate.

Stabilitatea substanțelor active este superioară datorită absenței umidității şi căldurii la preparare şi în timpul conservării (care se întâlnesc în procesul de granulare pe cale umedă).

În timp aceste comprimate îşi păstrează caracteristicile de dezagregare.

Totuşi metoda este folosită limitat, materialul de comprimat trebuind să aibă aceste caracteristici necesare realizării comprimatului, substanțele active să aibă o biodisponibilitate superioară, trebuind să fie micronizate. Micronizarea însă, măreşte fricțiunea între particule, deci curgerea mai proastă; trebuie să se asocieze cu excipienți care măresc capacitatea de curgere, sau să se granuleze pulberea micronizată.

Trebuie făcute studii pentru a evidenția ce este mai avantajos.

Deşi are un număr mic de faze, fiecare materie primă folosită trebuie bine studiată în prealabil, în multe cazuri costul depăşeşte avantajele.

Amestecarea componentelor se face mai greu, comprimatele nu asigură un dozaj corect a substanțelor active, lipsind apa (din granularea umedă) care reduce sarcinile electrostatice; lubrifierea ridică probleme.

Foarte puține substanțe se comprimă direct; cele cristalizate în sistemul cubic, cristale cu muchii tăiate în unghi drept care se adună în pachete mai mari. Particulele de formă sferică se comprimă mai greu, neavând planuri distincte care să permită lipirea. Materialele trebuie să aibă tendința de a se rupe pentru a produce noi spații de contact.

Este necesară apa de cristalizare sau incluziune, care uşurează repartizarea forței de presiune exercitată asupra masei de pulbere, apa acționând asemănător excipienților lubrifianți.

Materialul trebuie să aibă caractere de plasticitate – proprietatea substanțelor de a suferi o deformare remanentă sub acțiunea presiunii, a forței de comprimare.

Este necesară, de asemenea, o aparatură corespunzătoare, maşini rotative prevăzute cu dispozitiv de alimentare forțată şi ponsoane cu fețe plane.

Este foarte important ca să fie aleşi cei mai potriviți excipienți.

Substanțele active sunt folosite în varietatea cristalină corespunzătoare, aduse la un anumit grad de mărunțire. Pentru majoritatea substanțelor se adaugă excipienți care înlesnesc comprimarea directă.

21.6. Comprimatele sublinguale şi bucale

Sunt comprimate care localizate sub limbă sau între obraz şi gingia superioară pot produce un efect sistemic prin cedarea substanțelor medicamentoase şi preluarea în rețeaua capilară bogată existentă în mucoasa bucală. Acestea trec apoi în vena jugulară, vena cavă şi ajung direct în circulația sanguină; acest lucru evită

acțiunea sucurilor digestive şi/sau o inactivare hepatică asupra substanțelor medicamentoase, ca în cazul ingerări comprimatelor.

Pentru asigurarea unei absorbții optime, este necesar ca preparatele farmaceutice să fie formulate şi preparate în mod corespunzător, asigurându-se menținerea lor un timp suficient, la locul de absorbție.

Eficiența acestor comprimate presupune ca substanțele medicamentoase:

- să aibă o bună absorbție;
- să aibă doze terapeutice mici 10-15 mg;
- să nu aibă gust neplăcut, deoarece ar stimula secreția salivară şi ar micşora timpul de reținere a preparatului la locul administrării.

Pe cale sublinguală se administrează în special substanțe vasodilatatoare coronariene, precum:

- ➢ nitroglicerina;
- ➢ izosorbid dinitrat;
- ➢ pentaeritrol;
- ➢ sulfat de izoprenalină;
- ➢ tartrat de ergotamină.

Pe cale bucală se administrează mai ales hormoni sexuali.

Pe toată perioada cât durează cedarea substanței medicamentoase din comprimate, pacientul trebuie să respecte anumite reguli:

- ✓ să nu se mănânce, bea sau fumeze;
- ✓ să nu se mestece sau chiar să nu se vorbească pentru a nu deplasa medicamentele de la locul de resorbție;
- ✓ să se evite înghițirea salivei care poate micşora doza absorbită bucal.

Resorbția sublinguală este mai rapidă decât cea bucală.

Comprimatele sublinguale trebuie să fie mici, lenticulare sau plane, cu suprafața netedă şi cât mai mare comparativ cu volumul, pentru a avea o suprafață de contact cât mai mare cu locul de absorbție.

Au acțiune instantanee, în maxim 5 minute (după unele farmacopeei acțiunea instantanee se instalează în 1-2-3 minute).

Comprimatele bucale, la care trebuie să se producă o absorbție mai lentă, au o formă care să asigure menținerea lor la locul de aplicare: plată, elipsoidală, de capsulă operculată – alungită.

Sunt relativ mici, cu suprafața netedă şi cât mai mare comparativ cu volumul. Au un timp de desfacere de 30-60 minute, deci absorbția trebuie să fie lentă.

Aceste comprimate se pot prepara:

- prin granulare umedă;
- prin comprimare directă.

Ca diluanți se folosesc:

- amestecul de zahăr şi lactoză;
- manitol;
- alte substanțe solubile.

Este contraindicată folosirea zahărului singur deoarece conferă comprimatelor o suprafață aspră care poate stimula (ca un stimul mecanic) secreția salivară.

În granularea umedă se folosesc ca lianți:

- soluții de macromolecule naturale, semisintetice, sintetice, ca de exemplu gumele, metilceluloza, polivinilpirolidona;

Natura şi cantitatea lor este dependentă de timpul de dezagregare dorit.

Pentru a fi uşor acceptate li se adaugă edulcoranți (sunt preferate zaharurile naturale, care sunt şi diluanți) şi aromatizanți.

Se pot realiza şi preparate cu acțiune prelungită (8 ore) folosind gume naturale sau de sinteză, amestecuri de gume, polimeri, cu proprietăți adezive puternice, care permit menținerea comprimatelor în poziția dorită timp suficient pentru a se realiza o absorbție lentă. De exemplu: carbopol, guma tragacanta, C.M.C.Na, alginat de sodiu.

21.7. Comprimate vaginale

Sunt destinate tratamentului infecțiilor locale dar şi pentru absorbția la nivelul țesutului vaginal sau în circulația generală.

Peretele vaginului este constituit dintr-un țesut puternic vascularizat, favorizând o bună absorbția prin mucoasă.

Circulația venoasă din această zonă ocoleşte bariera hepatică, vasele periferice vărsându-se prin vena hipogastrică direct în vena cavă inferioară.

În general, prin administrarea vaginală, pentru o acțiune sistemică, se urmăreşte aplicarea unor compuşi specifici pentru tratamentul sistemului de reproducere al femeii, respectiv hormoni.

Pentru acțiunea locală se folosesc substanțe eficiente în combaterea celor mai frecvente infecții cauzate da Candida albicans şi Hemophilus vaginalis; se foloseşte nistatin, clotrimazol, sulfonamide.

Comprimatele vaginale sunt, de regulă, mai mari decât cele convenționale (1-1,5 g) şi au forme diferite: plate, orale, în formă de pară, cilindri ascuțiți la un capăt sau la ambele capete, cu marginile rotunjite, fără muchii pentru a nu produce lezarea mucoasei.

Formularea şi prepararea comprimatelor vaginale urmăresc asigurarea dizolvării sau desfacerii sau eroziunii comprimatelor în secrețiile vaginale, cu o viteză care să asigure o concentrație eficientă de substanțe medicamentoase cât mai mult timp posibil.

Dezagregarea acestor comprimate trebuie să se realizeze într-un volum mic de lichid, în condiții statice (deoarece la nivelul vaginului nu se mai întâlnesc mişcările peristaltice specifice intestinului), trebuind să se asigure penetrarea la nivelul tuturor vilozităților mucoasei vaginale (se adaugă substanțe tensioactive, spumogene, comprimate efervescente).

De obicei ele se introduc cu ajutorul unui aplicator (dispozitiv) furniza de producător.

Tratamentul se face de obicei cu 1-2 comprimate care se administrează de 1-2 ori/zi, timp de 14 zile.

Concomitent cu administrarea comprimatelor trebuie să se realizeze şi acidularea mediului vaginal. De aceea în compoziția comprimatelor vaginale se introduc: acid lactic, boric, citric, tartric, alginic.

Lubrifianții sunt: stearat de magneziu, de calciu, acid stearic, benzoat de sodiu, PEG, laurilsulfat de sodiu.

Aceste comprimate au fețele rotunjite fără muchii pentru a nu produce iritații sau leziuni ale mucoasei.

Tehnica de preparare a comprimatelor ginecologice variază după cum produsele sunt comprimate obişnuite, normale, efervescente sau spumogene. Lactoza care se adaugă ca diluant are particularitatea că este transformată de bacilul Döderlein în acid lactic ceea ce opreşte dezvoltarea micozelor vaginale.

Lactoza poate fi considerată chiar ca principiu activ deoarece contribuie la reducerea pH-ului vaginal la pH-ul fiziologic normal şi favorizează dezvoltarea bacilului Döderlein. Alături de lactoza se pot cita ca diluanți: zaharoza, glucoza şi galactoza. Amidonul este folosit fie ca diluant fie ca dezintegrant. Aglutinanții şi lubrifianții sunt în general aceiaşi care sunt folosiți la comprimatele obişnuite.

Pentru micşorarea pH-ului comprimatelor se adaugă acizii: adipic, succinic, piruvic, glicolic, glicerofosforic, citric, ascorbic, glutamic, sorbic, tartric, boric.

Comprimatele efervescente sunt preferate uneori celorlalte obişnuite căci ele se dezagregă mai repede şi mai sigur. Efervescența acestor comprimate poate fi amplificată prin adăugarea de peroxid de magneziu care degajă oxigen în prezența acizilor care se află în comprimat, cât şi în contact cu aciditatea mucoasei vaginale.

Comprimatele spumogene produc o spuma abundenta în prezența unor mici cantități de lichid. Aceasta se obține prin adăugarea de agenți tensioactivi. Formarea de spuma este indispensabila în special în cazul comprimatelor anticoncepționale, când se asigură penetrarea rapidă a ingredientelor în toate vilozitățile vaginului.

Cel mai bun agent spumogen este laurilsulfatul de sodiu care prezintă alături de calitățile sale de detergent şi proprietăți antiseptice specifice.

Probele de dezagregare a comprimatelor vaginale trebuie să țină seama de condițiile fiziologice găsindu-se în condiții deosebite față de comprimatele obişnuite, deoarece umiditatea vaginului este foarte redusă, iar pe de altă parte comprimatul aplicat este imobil.

O probă simplă este următoarea: comprimatele sunt aşezate în apă la temperatura ambiantă sau la temperatura de 37°C; trebuie să se dezagrege fără agitare într-un timp cuprins între 15-40 minute.

F.R. X prevede ca dezagregarea comprimatelor vaginale să se facă în cel mult 2 minute în soluție de acid lactic lactat de calciu.

După modul de formulare se disting mai multe tipuri de comprimate vaginale:

- convenționale, cu dezagregare obişnuită;
- efervescente;
- spumogene;
- cu acțiune prelungită.

Efervescența este realizată de obicei de amestecul carbonat acid de sodiu şi un acid organic, fiind amplificată prin administrarea de peroxid de magneziu care degajă oxigen în prezența acidității din comprimate, cât şi în contact cu aciditatea normală a vaginului.

Comprimatele spumogene produc o spumă abundentă, în prezența unei mici cantități de lichid datorită substanțelor tensioactive prezente în compoziție. Se folosesc laurilsulfat de sodiu care are şi proprietăți antiseptice.

Spuma este indispensabilă în comprimatele anticoncepționale asigurând penetrarea rapidă a ingredientelor (spermicide) în toate vilozitățile vaginului.

21.8. Comprimate rectale

Se administrează în locul supozitoarelor rectale, ca o alternativă, în cazul bolnavilor care sunt operați sau care nu suportă calea digestivă.

Aceste comprimate trebuie să se desfacă repede într-un volum mic de lichid, formând o pastă. Ele pot conține cantități de substanțe medicamentoase similare cu supozitoarele, pe care le pot elibera şi care pot fi absorbite, cu condiția ca baza grasă de supozitor să nu favorizeze absorbția.

Față de supozitoarele rectale sunt forme farmaceutice mai stabile, care pot fi păstrate şi la temperatura normală.

Comprimatele rectale cu Penicilină G şi aspirină au o stabilitate satisfăcătoare comparativ cu supozitoarele cu aceleaşi principii active.

Pentru a facilita administrarea, comprimatele trebuie să prezinte o suprafață alunecoasă; aceasta se realizează cu ajutorul unui film pe bază de HPMC sau se recomandă lubrifierea comprimatului înaintea administrării, cu ajutorul unui gel.

Pentru a favoriza o desfacere rapidă a comprimatelor, în formula lor se introduce un superdezagregant: crosscarmeloza (CMCNa cu legături încrucişate) sau poliplasdona (PVP cu legături încrucişate).

21.9. Comprimatele pentru implant

Sunt comprimate mici constituite din substanțe medicamentoase, fără excipient.

U un diametru de 2-3 mm.

Unele sunt numite pelete.

Sunt preparate aseptic pentru a fi sterile deoarece se inserează în țesuturile organismului (s.c.) prin tehnici chirurgicale.

Se absorb lent, săptămâni sau luni de zile.

Se întrebuințează pentru administrarea hormonilor: stilbestrol, testosteron, acetat de dioxicorton.

Comprimarea se face cu maşini cu o singură pereche de ponsoane, care se sterilizează uşor.

21.10. Comprimate efervescente

Comprimatele efervescente au evoluat pornind de la pulberi din care se prepară limonadele efervescente, cunoscând o răspândire din ce în ce mai mare în ultimii ani. O serie de medicamente se administrează curent în acest mod: acid acetilsalicilic, vitamina C, polivitamine, calciu gluconic etc.

Comprimatele efervescente conțin carbonați alcalini sau alcalino-teroşi şi acizi organici ca acidul citric şi tartric, care în contact cu apa reacționează cu degajare de bioxid de carbon, care produce desfacerea, împrăştierea şi deseori dizolvarea particulelor care constituie comprimatul. Comprimatele efervescente trebuie să dea o soluție clară, din acest motiv este necesar să se utilizeze numai substanțe complet solubile.

Efervescența poate fi utilă în cazul comprimatelor din diferite motive:

- pentru a ajuta dezagregarea unor anumite comprimate care fără dezvoltarea gazului (bioxid de carbon sau oxigen) ar reclama un timp deosebit de lung pentru dezagregare (în cazul comprimatelor ce se administrează per os);
- pentru a masca gustul neplăcut (în cazul comprimatelor care se dizolvă în prealabil în apă şi care sunt destinate uzului intern);
- pentru a obține în timp scurt o soluție sau o dispersie în apă a medicamentului în aşa fel încât acesta să poată avea o acțiune terapeutică rapidă după ingerare;
- pentru a produce spumă, care are rolul sa vehiculeze substanța activă.

Mai rar se obține efervescența prin includerea în comprimate a peroxidului de magneziu care dezvoltă oxigenul în prezenta acidului clorhidric conținut în sucul gastric. Peroxidul de magneziu se utilizează foarte rar, atât pentru eficacitatea sa mai redusă, cât şi pentru faptul că nu este complet inert din punct de vedere fiziologic.

În general, se utilizează bicarbonat de sodiu şi acid tartric care corespund foarte bine scopului cerut şi au un preț scăzut.

Se pot utiliza şi alți carbonați (de potasiu, de calciu, de magneziu, etc.) sau alți acizi (citric, alginic, fumaric).

Acidul citric fiind mai solubil decât cel tartric, dă comprimate cu dezagregare ceva mai rapidă dar este mai higroscopic decât acidul tartric.

Higroscopicitatea unui component din formula comprimatelor efervescente este o proprietate complet nefavorabilă pentru buna conservare a acestora.

Acidul alginic nu este higroscopic şi comprimatul se conservă bine: se poate utiliza alături de carbonatul de calciu în proporție de 4 părți acid şi o parte carbonat. De asemenea se poate realiza efervescența folosind acidul alginic în proporție de 10% față de greutatea totală a componentelor alături de 2,5% carbonat de calciu.

Sucrona sub formă acidă (acidul ciclohexilsulfamie) poate fi utilizată pentru obținerea efervescenței fiind un acid relativ tare.

Din substanțele care pot degaja bioxid de carbon, cea mai utilizată este bicarbonatul de sodiu. Se prezintă sub forma unei pulberi fine, care trece uşor prin sită. Reține puțină apă şi se umectează greu (3%); granulatul obținut se comprimă uşor în cazul granulatelor separate. Stabilitatea sa la căldura este satisfăcătoare până la 60 sau 65°, cu condiția ca timpul de uscare să nu fie prelungit. Prezintă totuşi un anumit inconvenient, solubilitatea sa relativ scăzută în apă rece (1:12) fapt care reduce efervescența.

Chiar şi singur bicarbonatul de sodiu poate produce efervescență în stomac în prezența acidului clorhidric conținut în sucul gastric, dar neutralizarea acidului clorhidric poate fi considerată ca o contraindicație fiziologică la pacienții cu hipoaciditate.

Bicarbonatul de potasiu este mai solubil şi dă o degajare de gaz mai rapidă. Carbonatul de magneziu dă cu acidul tartric soluții tulburi; cu acidul citric soluțiile sunt mai clare mai ales dacă pH-ul final este aproximativ 5.

Pentru a se putea obține maximum de efervescență utilă se introduc în comprimate cantități de acid şi carbonat stoechiometrice.

Metoda dublei granulări: acest procedeu constă în prepararea de granule de carbonat sau bicarbonați alcalini prin umectarea amestecului cu o soluție de agent liant, zahăr, gumă arabică, gelatină sau lactoză, apoi trecerea prin sită a amestecului umed pentru a obține granulatele. O granulare separată se face în mod asemănător în cazul amestecului de substanțe cu caracter acid. Ingredientele active sau aromatizante sunt încorporate fie în granulatele acide fie în cele alcaline, după caracteristicile proprii.

Se obțin astfel două granulate care se amestecă în proporții corespunzătoare.

În timpul lucrului trebuie să se evite contactul cu aerul înconjurător. Este indicat ca operațiile să se execute în spatii cu grad higrometric redus. Umiditatea tolerată este de 25-28% dar uneori este obligatoriu să se lucreze în umiditate şi mai redusă de 12-15%.

Astfel de condiții necesită săli riguros etanşe, un echipament pentru absorbția umidității şi condiționarea aerului.

În afara metodelor convenționale se folosesc şi metode speciale cum sunt fuziunea la cald sau granularea prin injectare de vapori de app.

Metoda fuziunii la cald. Această metodă constă în folosirea unui amestec de carbonați sau bicarbonați alcalini sau a amestecului acestora cu un acid organic sau o combinație de acizi, care trebuie să includă 5-13% acid citric monohidrat față de totalul porțiunii acide prezente.

Se plasează amestecul într-un recipient convenabil, eventual în turbina de drajefiere aflată în mişcare şi se încălzeşte până când apa de cristalizare a acidului citric este cedată şi se formează o masa păstoasă. Se amesteca cu grijă pentru uniformizare, se granulează rapid prin sită şi se usucă cu atenție de preferință la vid.

Metoda de granulare ca vapori de apă prin injectare. Este similara celei prin fuziune exceptând faptul că se utilizează acid citric anhidru. Umiditatea necesară este adăugată fie sub forma de vapori prin injectare în timp ce amestecul este agitat.

Indiferent de procedeul aplicat după obținerea granulatelor se adaugă lubrifianți solubili cum ar fi benzoatul de sodiu sau polietilenglicoli solizi sub formă de pulbere fină.

Se practică şi lubrifierea specială a matriței. Comprimarea se face în atmosferă controlată cu o umiditate relativă de circa 25%. Încălzirea uşoara a granulatului cu un curent de aer cald uscat, folosirea de poansoane cromate sau de teflon, facilitează operația.

Comprimatele efervescente trebuie să fie condiționate în tuburi de aluminiu sau de material plastic ai căror pereți sunt impermeabili pentru aer. Aceste tuburi se închid etanş cu dopuri prevăzute eventual cu capsule deshidratante care conțin silicagel.

21.11. Comprimate care se desfac la nivelul cavității bucale

Comprimate pentru supt. Se dizolvă sau se dezagregă lent în gură, în contact cu secreția salivară, acționând la nivelul mucoasei bucale sau faringiene.

Aceste comprimate conțin:

- ✓ vitamine;
- ✓ antibiotice;
- ✓ antiseptice;
- ✓ anestezice locale;
- ✓ analgezice;
- ✓ demulcente;
- ✓ aromatizante;

- ✓ decongestive;
- ✓ corticosteroizi (antiinflamatoare);
- ✓ astringente,
- ✓ sau asocieri ale acestora .

Sunt folosite pentru:

- tratamentul infecțiilor locale de la nivelul bucofaringian;
- combaterea alergiilor sau a tendințelor de uscare a gâtului.

Au o acțiune similară trochiştilor.

În unele tratate aceste comprimate sunt incluse în pastilele medicinale – Lozenges.

Este posibilă apariția şi a unui efect sistemic ca urmare a preluării în circulația sanguină a unei părți din substanța activă.

Sunt comprimate mai mari, cu greutatea 1,5-4 grame şi cu diametrul de 1,5-1,9 cm.

Au forme diferite: cilindri plați, subțiri cu marginile rotunjite pentru a nu leza mucoasa.

Au o rezistență mecanică mare şi un timp de dezagregare crescut.

Ele trebuie să se dizolve încet şi uniform, să-şi mențină suprafața netedă fără a se eroda, exercitând o acțiune locală cel puțin 5-15 minute.

Aceste comprimate nu trebuie sfărâmate în gură sau înghițite.

Trebuie să conțină aromatizanți şi corectori de gust pentru a da o senzație cât mai plăcută în timpul menținerii în gură (acceptate).

Excipienții diluanți: zahărul – măreşte timpul de dezagregare, formând în jurul comprimatului o soluție concentrată care împiedică pătrunderea apei în interiorşi creşte vâscozitatea salivei, permițând cedarea treptată a substanței medicamentoase.

În comprimarea directă se folosesc sorturi de zahăr direct compresibil, glucoză direct compresibilă, manitol şi sorbitol asociate cu PEG 6000 sau 8000, emcompress, avicel, sau pulbere de cacao!!!!!!!!!!!!!
degresată, în comprimatele pentru copii.

Lianții sunt soluții de macromolecule cu putere adezivă mare, deci cu acțiune liantă puternică.

Se folosesc guma arabică, guma tragacanta, gelatina, polivinilpirolidona, siropul de zahăr, mucilagul de amidon.

Nu se adaugă dezagreganți.

Ca lubrifianți se folosesc substanțe hidrofobe, care acționează şi ca antidezagreganți: ceara, acidul stearic, parafina, grăsimile hidrogenate.

Lubrifianții se adaugă fie sub formă de pulbere fină, fie ca soluție eterică pulverizată peste granulate.

Edulcoranții – sunt diluanții în grupa zaharurilor.

Aromatizanții – se folosesc fie sub formă de soluție absorbită pe un diluant corespunzător Cab-O-Sil, fie sub formă de arome uscate prin spray.

Coloranții sunt substanțe solubile în apă. Se adaugă la pubere înainte de granulare sau sub formă de soluție în lichidul de granulare.

Comprimarea se face cu maşini rotative puternice, cu ponsoane cu fețe plane, pentru a mări forța de comprimare, având în vedere faptul că trebuie comprimat un volum mare de pulbere, comprimatele care se obțin fiind de dimensiuni mari.

Comprimate de mestecat. Se folosesc la pacienții cu greutate la înghițire: bătrâni şi copii.

Prin mestecare şi înghițire se asigură o biodisponibilitate superioară, eliminându-se faza de dezagregare în stomac. În acest caz comprimatele se pot administra şi fără apă.

Gustul neplăcut al unor substanțe active poate fi mascat cu excipienți corect aleşi, comprimatele fiind uşor acceptate de către copii.

Cele mai utilizate comprimate de acest tip sunt comprimatele cu substanțe antiacide, de exemplu compuşi de aluminiu şi magneziu.

Prin mestecare în gură se realizează umectarea compuşilor insolubili obținând o suspensie concentrată, care prin înghițire calmează mai uşor arsurile şi durerile de la nivelul esofagului şi stomacului (deci avem un efect mai prompt).

În pediatrie, astfel de comprimate conțin:

- vitamine;
- substanțe antitermice, utilizate în răceli.

Pentru persoanele în vârstă aceste comprimate conțin:

- substanțe analgezice.

La formulare se folosesc aromatizanți şi edulcoranți, cei mai utilizați fiind cei obținuți din miere, prin uscare, sau din melasă.

Zahărul direct compresibil, glucoza, lactoza şi manitolul sunt alți edulcoranți întrebuințați în asemenea comprimate.

Manitolul este cel mai utilizat, având un gust răcoritor datorită căldurii de dizolvare negative. Are dezavantajul de a fi costisitor.

Dintre edulcoranții sintetici se folosesc:

- ➢ aspartamul;
- ➢ ciclamatul;
- ➢ zaharina.

Dintre edulcoranții semisintetici:

- ➢ derivații de licviriție.

Aromatizanții naturali sau artificiali se folosesc sub formă de soluții apoase sau alcoolice, emulsii, pulberi uscate, pulberi uscate prin spray.

Coloranții se folosesc pentru a îmbunătăți aspectul estetic al comprimatelor dar şi cu scopul identificării lor.

Nu se adaugă dezagreganți.

Ca diluant se poate folosi şi pulbere de cacao.

Capitolul XXII

CAPSULE MEDICINALE

22.1. Generalități

Sunt învelişuri destinate să acopere medicamentele solide, moi sau lichide, divizate în doze unitare.

Rolul lor este de a uşura administrarea, de a masca gustul şi mirosul neplăcut, de a creşte stabilitatea preparatelor, de a dirija acțiunea substanțelor medicamentoase într-o anumită porțiune a tubului digestiv.

"Capsula" este un medicament format din înveliş şi preparatul farmaceutic conținut care se ingerează împreună. F.R.X are o monografie care se referă la preparatele farmaceutice formate din învelisuri cu doze unitare de substanțe active asociate sau nu cu substanțe auxiliare, destinate administrării pe cale orală.

Există şi capsule cu administrare rectală, vaginale sau topică, ce corespund altor condiții de calitate.

Termenul de "capsulă" se foloseşte şi numai pentru înveliş.

Capsulele medicinale se clasifică în amilacee şi gelatinoase şi se înghit odată cu substanța medicamentoasă. Cea de-a III-a categorie, capsulele de hârtie se referă doar la ambalaj. La acestea ambalajul se aruncă.

22.2. Capsulele amilacee

Sunt prevăzute în F.R.X, având o importanță diminuată prin înlocuirea cu cele gelatinoase. Se folosesc în farmacie la realizarea pulberilor divizate magistrale.

Se constituie din cocă de amidon. Au formă cilindrică, plată constituită din două capace de cutie puțin diferite ca diametru ce se închid prin suprapunere. Se mai numesc caşete sau buline sau hostia.

Avantaje:

- prin învelire substanțele active maschează gustul şi mirosul neplăcut al componentelor
- nu au acțiune terapeutică chiar dacă este digerat în tubul digestiv după ingerare
- eliberează conținutul rapid
- se pretează la realizarea în farmacie de pulberi divizate
- au mai multe mărimi, învelind cantități diferite de pulberi (până la 2 g)

- prin introducerea rondelei din acelaşi material între componente incompatibile, ele se pot asocia în acelaşi preparat.

Dezavantaje:

- folosirea doar pentru substanțele uscate (pulberi şi granulate)
- înghițirea dificilă dacă au volum mare, pentru aceasta trebuie să se înmoaie în prealabil
- materialul este fragil, se poate deforma uşor, se rupe sal cele două semicapsule se pot detaşa şi pot împrăştia conținutul
- învelişul este sensibil la umiditate, este permeabil pentru era şi componentele volatile, pierzâdu-se astfel din compoziție
- substanțele higroscopice, delicvescente şi amestecurile eutectice se condiționează prin măsuri speciale (amestec cu lactoză sal disc hostia)
- amidonul poate racționa cu unele componete (Iodul).

Obținerea

Se prepară industrial. Se foloseşte amidon de grâu în amestec cu cel de porumb, din care se obține o pastă în care se adaugă o cantitate mică de ulei. Pasta se aşează între două plăci circulare din bronz ce conțin alveole asemănătoare fagurelui de albine. Plăcile metalice se încălzesc electic şi în timp foarte scurt, foile se coc, se scot de pe plăcile unse cu ulei în prealabil, rezultând nişte foi albe, se lasă 24-48 de ore la rece în atmosferă umedă, pentru a recâştiga o mică cantitate de apă (scăzându-se astfel fragilitatea). Se decupează, se separă cutiile de capace. Cele necorespunzătoare se îndepărtează. Se ambalează în cutii de carton cu două compartimente (pentru cutii şi pentru capace).

Dimensiuni: 00, 0, 1 şi 2 în funcție de cantitatea de pulbere care se divizează.

Există şi un tip de capsule aminacee cu formă saturnină care se lipesc pe margine după umplere.

Control şi subcontrol de calitate

F.R.X prevede normele:

1) culoarea albă
2) să fie uniforme
3) să aibă marginile întregi
4) să aibă suprafața lucioasă
5) să fie rezistente la manipulare
6) să nu aibă gust şi miros neplăcut
7) în apă să dea pastă moale în 30 de secunde
8) să nu conțină metale grele
9) reziduul la calcinare să fie mai mic decât 1%

Se umplu manual. Se ambalează în cutii de material plastic, nu în pungi de hârtie.

22.3. Capsule gelatinoase

Sunt învelişuri de gelatină în care se includ doze unitare de medicamente solide, moi sau fluide, administrate oral, cu un conținut constituit din substanțe active cu sau fără unul sau mai mulți excipienți ce nu trebuie să deterioreze învelişul.

Tipuri: 1) capsule gelatinoase moi

2) capsule gelatinoase tari

1) ***Capsulele gelatinoase moi*** au un înveliş continuu, moale, cu elasticitate, de formă sferică, ovoidă sau alungită, conțin produse fluide sau sub formă de paste. Capsulele sferice sunt mai mici cu pereții mai rigizi numite perle. F.R.X denumeşte perlele ca fiind toate capsulele gelatinoase moi.

2) ***Capsulele gelatinoase tari*** se mai numesc capsule cu capac, operculate sau gelule.

Au formă de cilindri alungiți cu capete rotunjite, se închid prin îmbucare, conțin pereți tari, au înveliş discontinuu, conțin amestecuri de substanțe sub formă de pulberi şi granule.

Avantaje:

1) maschează gustul şi mirosul neplăcut

2) dozare corectă

3) se asigură stabilitate corespunzătoare

4) se asigură uşurință la administrare prin ingerare la umectarea uşoară şi prin forma lor

5) o bună toleranță digestivă datorată învelişului şi datorată învelirii substanței iritante conținute

6) o biodisponibilitate superioară formelor farmaceutice solide (comprimate, pilule), pentru că gelatina se dizolvă uşor

7) se realizează preparate enterosolubile şi cu acțiune prelungită, prin învelişul rezistent şi prin prelucrare corespunzătoare conținutului

8) se prepară rapid, se asigură precizia mare a dozări, cu tehnologie avansată

9) forma de capsulă gelatinoasă se foloseşte şi la administrarea pe alte căi (rectală, vaginală, topică).

Se prepară în industrie iar în farmacie unde se pot umple

Materia de bază în formulare este gelatina.

Gelatina netoxică, bună formatoare de film, se dizolvă uşor la temperaturi de 50-60° C în amestec de apă şi glicerină fiind fluidă, la temperatură mai joasă se întăreşte uşor. Este de origine animală, se obține prin hidroliza parțială a colagenului rezultând două tipuri: A şi B. Se preferă tipul B la capsule.

Proprietăți:

1) putere gelifiantă = forța Bloom

2) vâscozitatea

1) = rigiditatea unui gel de gelatină

- se determină cu gelometrul Bloom

- se apreciază prin determinarea forței necesare sau presiunii la care este supus un piston pentru a pătrunde la o adâncime de 4 mm în gel de gelatină de concentrația 6,66% la temperatura camerei de 21˚ C.

- există trei sorturi de gelatină; cu putere gelifiantă mică (50-100˚ Bloom), medie(100-200˚), mare (200-300˚Bloom). Pentru capsulele tari se foloseşte sortul cu pulbere gelifiantă mare.

2) vâscozitatea determină grosimea şi uniformitatea învelişului

- se determină asupra unui gel de 6,66% la 60˚C.

- se folosesc pipete Bloom, se măsoară cantitatea de gel ce se scurge prin tubul capilar, determinându-se astfel vâscozitatea măsurată în cPo. Variația vâscozității determină variația grosimii filmului şi neuniformitate.

Gelatina trebuie să corespundă la un anumit grad de puritate, să aibă o anumită granulație, să nu conțină germeni patogeni şi pentru cei patogeni se admite maxim 1000 microorganisme pe gram de produs. Nu trebuie să conțină anhidridă arsenioasă care ar reacționa cu coloranții.

În înveliş intră şi apa în procent de 30-60%, dar se elimină în mare parte după uscarea capsulelor.

Capsulele moi au şi plastifiant-glicerina 20-30%. Ea lipseşte din capsulele tari sau există în procente foarte mici (maxim 3%).

Se folosesc şi alți plastifianți: soluție de sorbitol, propilen glicol, sirop de zahăr, mucilag de gumă arabică.

Se pot folosi şi coloranți-pntru capsulele gelatinoase tari dar şi moi, conservanți (sorbat de sodiu şi potasiu, nipaesteri), stabilizanți chimici (Na_2SO_3), agenți tensioactivi (capsulele tari-înveliş): lauril sulfat de sodiu 0,02%.

22.3.1. Capsule gelatinoase moi

Au formă alungită sau oblongă. Au dimensiuni variate, cele mai mci sunt perlele, se administrează oral, se pot include şi medicamente administrate rectal atunci când au formă alungită, sau vaginal când au formă ovală. Pentru administrare topică capsulele au formă alungită cu o prelungire. Prepararea se face industrial, prin metoda imersiei (scufundării) manuală: cufundare în masa gelatinoasă fluidă la 50˚C a unor forme metalice unse cu ulei de parafină, se ridică apoi, se rotesc până când excesul de înveliş se scurge de-a lungul prelungirii şi se întăreşte, apoi se scot de pe formă prin tracțiune bruscă şi se obține învelişul gol care se umple cu substanță medicamentoasă. Închiderea se face cu soluție de gelatină caldă adusă în picături.

Există şi alte metode care permit obținerea automată a învelişului, capsulei propriu-zise: metoda ştanțării (presării) şi metoda picurării.

Metoda ştanțării - constă în folosirea unui aparat numit capsulier care conține plăci metalice cu alveole, pe care se aşează o foaie de gelatină prelucrată care ia forma alveolelor (semicapsulă) datorită căldurii sau datorită vidului (procedeul Goldon) (procedeul Upyohu); se introduce produsul farmaceutic până se umplu

semicapsulele şi se aduce o nouă folie de gelatină mai turtită, rezultând capsule neuniforme deci având un randament mic. Se introduc produse lichide sau moi, umplerea fiind doar pe jumătate.

Procedeul acogel -foloseşte vidul pentru mularea foliei de gelatină pe alveole, pot introduce pulberi în capsule, capsulele sunt perfect sferice; există un tambur rotativ cu alveole pe care se pune foaia de gelatină, se umple cu substanță şi imediat se aduce o altă foaie de gelatină ce acoperă capsula, apoi se întrerupe vidul şi se liberează capsula care ia formă sferică ; se pot închide şi pulberi.

Cel mai folosit este **procedeul Scherer**-procedeu prin injectare şi sudură simultană. Este un procedeu prin presare (ştanțare) ; produsul medicamentos încapsulat este injectat în doze precise cu o pompă volumetrică în momentul formării capsulei ; cele două folii de gelatină vin simultan pe tambururi ce se rotesc în sensuri opuse şi se unesc formând capsulele sferice, sudate, apoi se usucă; este un sistem automat, are randamente foarte mari, dar necesită condiții speciale de calitate a materialului pentru înveliş şi produs care se încapsulează; se face în spațiu climatizat, la 22˚C şi umiditate 40-50% ; se obțin capsule de diferite forme, se pot colora la fel sau diferit (două culori) au pe linia mediană o linie de sudură.

Prepararea prin picurare (Progedeu Glober) este automatizat, bazat pe principiu diferit de cele ale metodelor anterioare. Permite realizarea capsulelor sferice, care nu mai au linie mediană.

Aparatul este format din două rezervoare: unul cu lichid de încapsulat şi altul cu soluție de gelatină (învelişul); se scurg în injector, format din două tuburi concentrice, cel interior primeşte lichidul de încapsulare, în soluția de gelatină prin tubul exterior, la partea inferioară cad în coloană de ulei de parafină de 4-5˚C. Se bazează pe fenomenul de tensiune superficială; cele două soluții trebuie să aibă o anumită vâscozitate şi tensiune superficială pentru a forma capsulele. Perlele obținute au un perete mai rigid decât capsulele moi obişnuite. La partea inferioară se poate aşeza un pulsor care permite reglarea debitului de curgere a lichidelor şi influențează diametrul capsulelor. Se scot, se scurg, se degresează cu solvenți organici, se usucă la 30˚C.

Se aplică prin încapsularea soluțiilor uleioase (în uleiuri vegetale sau animale) exemplu: capsulele cu vitamina A, E, F.

Cantitatea de lichid încapsulată este de maxim 0,3 ml. Au randament mare de 5 mii de capsule pe oră. Eroarea la dozare este mică, 3-5% satisfăcătoare față de cantitatea mică de lichid încapsulată.

Capsulele gelatinoase moi se folosesc şi la administrare rectală, cu formă alungită, mai puțin sensibile la căldură şi umiditate decât supozitoarele.

Capsulele vaginale-au formă ovală, volume mai mari de 1,5-2,25 ml de lichid.

Capsulele moi cu formă de tub-pentru administrarea picăturilor nazale şi pe cale auriculară. Sunt tuburi ovoide, prelungite, cu un cioc care se taie la folosire şi se evacuează conținutul.

În cosmetică-pentru uleiuri de baie şi antisolare.

Există şi capsule gelatinoase moi pentru supt, cu interior gol, perete de trei ori mai gros decât cele obişnuite şi substanțe active în înveliş, precum şi capsule gelatinoase moi pentru mestecat (cu nitroglicerină) pentru absorbție direct prin mucoasa bucală.

Capsulele cu formă de tub în care se includ doze unitare de unguent cu nitroglicerină sunt aplicate pe piele (absorbție transdermală).

22.3.2. Capsule gelatinoase tari (operculate, cu capac, gelule)

Conform F.R.X-sunt învelişuri din gelatină, cu formă de cilindri alungiți rotunjiți la capete, cu amestecuri de substanțe sub formă de pulberi sau granulate, care se închid prin înbucare.

La cele moi, procesul de fabricație este fără întrerupere, obținându-se în acelaşi timp şi cu aceleaşi instalații, succesiv sau concomitent, învelişul, umplerea şi închiderea capsulelor, la cele gelatinoase tari-se fabrică separat ca înveliş ce se livrează fabricilor care realizează preparatele farmaceutice propriu-zise. Există diferențe şi în tăria peretelui datorată compoziției diferite: la cele moi-au înveliş continuu, iar cele tari-discontinuu, uneori sigilat. Diferențe de formă: cele moi-sferice, ovale, alungite, cele tari-cilindri alungiți rotunjiți la capete; există un raport între diametru şi lungime ($L = 3 \times \varphi$). Diferențe în consistența conținutului: moi-lichide, moi, rar pulberi, cele tari-amestecuri solide, corp gras inițial topit care apoi se răceşte, amestec fluid ce se solidifică în repaos.

Capsulele tari se livrează în diferite mărimi existând astfel două dimensiuni numerotate (000, 00, 0, 1, 2, 3, 4, 5), cu volume diferite: de la 1,36 ml la 0,12 ml.

Se folosesc cele între 0 şi 4 cu volume între 0,75 - 0,20 ml.

Cantitatea de pulbere inclusă în capsule depinde de volum: exemplu 0,4 g pulbere în capsule de tip 0, cu cantitate mare de lactoză, sau 0,15 g pulbere în capsulele de tip 4.

Fabricile producătoare dau capacități diferite capsulelor. Cele mai importante firme sunt: „ELY LILLY”, „PARK DAVIS” şi „SCHERER”. Ele au reprezentanțe şi în alte țări.

Capsulele gelatinoase tari se obțin prin ***procedeul imersiei***. Ca materie primă este folosită gelatina, cu putere de gelificare mare (mai mare de 200˚ Bloom), foarte pură, de o anumită granulomeie, fără anhidridă arsenioasă. Se foloseşte soluția apoasă de gelatină cu 40% gelatină şi 60% apă, la care se adaugă procente mici de alte componente: plastifianți (gelatină, soluție de sorbitol între 0,1% şi maxim 3-5%) pentru a da suplețe pereților sau pentru a uşura suspendarea coloranților insolubili sau a opacifianților; se mai adaugă coloranți hidrosolubili sau pigmenți şi opacifianți (exemplu TiO_2, pulbere albă, cu proprietăți de a precipita coloranții hidrosolubili sub formă de săruri insolubile pe suport de gelatină rezultând lacuri; oxizi de fier-coloranți şi opacifianți). Coloranții de bază, naturali sau de sinteză, fără toxicitate, neinfluențați de lumină sunt puțini: roşu amarant, galben de tartrazină, idigotina, negru de briliant

şi amestecurile lor (galben cu albastru). Prin amestecarea coloranților se obțin toate nuanțele curcubeului, se folosesc 44 de nuanțe cu care se obțin diferite categorii de capsule: unicolore, bicolore sau cu capete transparente, translucide sau opace. Colorarea ajută la distingerea produselor, se protejază conținutul de lumină. Se pot adăuga stabilizanți chimici (Na_2SO_3 0,1%), substanțe tensioactive (lauril sulfat de Na 0,02%).

Prepararea masei gelatinoase se face în condițiile de la capsulele moi: cuve de oțel inoxidabil încălzite, cu agitator şi de zaerare sub vid. Soluțiile obținute se clarifică, se dezaerează, se adaugă coloranți, conservanți, substanțe tensioactive, iar masa obținută clară, se păstrează la 50-57˚C până la realizarea capsulelor.

Învelişul se obține şi prin ***metoda imersiei***-în masa gelatinoasă fluidă se introduc bare metalice cu „degete", se mențin un timp, apoi se ridică, se imprimă barelor o mişcare de rotație în funcție de axa orizontală de mai multe ori şi în funcție de axa verticală astfel încât învelişul să se repartizeze uniform pe matriță. „Degetele" se aşează în sus şi sunt transportate în tunel de uscare cu aer cald, după care ies şi au 12% apă. Se coboară barele, cu pense speciale se scot capsulele, se plasează în alveole şi sunt tăiate la un anumit nivel rezultă semicapsula.

Maşinile sunt formate din două jumătăți simetrice. Cele două semicapsule se unesc şi se elimină rezultând capsulă goală închisă. Spațiul este climatizat, cu umiditate maximă 40-50%. Capsulele se triază cu un selector care le îlătură pe cele cu deficiențe pentru ca apoi capsulele să poată trece prin dispozitive de umplere. Variația în grosimea peretelui trebuie să nu fie mai mare de 10 μm, diferența diametrelor cutiei şi capacului trebuie să nu fie mai mare de 25 μm iar variația înălțimi cutiilor să nu fie mai mare de 400 μm.

Capsulele se ambalează în materiale pentru lumină, gaze, vapori de apă, cu rezistență mecanică bună. Se păstrează 24˚C, umiditate 35-50%. Randamentul este foarte mare, se lucrează, cu pauze pentru întreținerea maşini, obținându-se astfel 1000000 de capsule pe zi. O capsulă se obține în apsoximativ 25-35 min.

Umplerea-pentru o dozare corectă a conținutului capsulei este important ca materialul de umplere să aibă curgerea corespunzătoare pentru operația rapidă şi regulată. Mărimea particulelor se alege în funcție de natura instalației cu care se face umplerea şi de dimensiunea capsulelor. Particulele trebuie să fie apropiate ca mărime între ele. Fluiditatea se ameliorează cu: talc, stearat de magneziu sau calciu, aerosil, sau prin glanulare. Capsulele operculate se pot umple şi în frmacie, folosind un dispozitiv numit gelulier format din suport sau placă fixă, pătrată şi un set de plăci mobile, pătrate perforate c 100 de orificii având fiecare un număr de orificii cu diametru corespunzător unei anumite talii a capsulelor. Plăcile mobile se pot schimba între ele. Se cunoaşte densitatea apartentă a materialului cu care se umplu capsulele pentru a realiza o dozare corectă, se asociază cu un diluant (lactoză). Cunoscând cantitatea de substanță activă pentru o doză şi volumul capsulelor se adaugă diluantul şi se alege placa mobilă corespunzătoare care se deplasează pe plan vertical în funcție de suport, se aşează la nivele diferite şi se poate roti în jurul unui

ax sau a unui sistem de polițe. Placa mobilă se aşează la poziția cea mai de sus în funcție de suport, se suprapune perfect şi se introduc în orificii corpurile capsulelor, care intră perfect. Se adaugă cantitatea totală de pulbere pentru cele 100 de capsule, prin curgere şi nivelare cu o cartelă.

Toată pulberea trebuie să intre în orificii (capsule). După umplere se dă o mişcare de rotație orizontală şi placa mobilă se coboară puțin, până la un nivel ce permite închiderea cu capace, care se presează uşor. Se dă o nouă mişcare de rotație, placa mobilă coboară de tot şi capsulele ies din orificii.

Umplerea în industrie-se face automat, cu probleme tehnologice importante. Atenție mare se conferă reologiei pulberilor pentru uniformitatea dozării. Se face cu dispozitive de dozare automată, volumetrică. Operația de umplere se realizează în condiții de temperatură şi umiditate care să sigure bunul mers (20-22˚C, 45-50% umiditate). Indiferent de sistemul de dozare şi de natura materialului de umplere, se suscced operațiile:

1) alimentarea maşini cu capsulele goale închise
2) orientarea (cu capacul înainte)
3) poziționarea capsulei (corp capsulă în suport)
4) deschiderea capsulei
5) umplerea corpului
6) închiderea
7) descărcarea capsulelor cu aer comprimat.

Există diferite sisteme de dozare:

A) *sisteme de umplere şi dozare prin nivelare*-corpul capsulei este plasat pe platouri cu alveole iar acesta trece pe sub o pâlnie şi se încarcă, apoi rotația platoului asigură nivelarea, apoi se închide şi se îndepărtează

B) *umplere prin nivelare şi presare* (sistem cu pistol) nivelarea este urmată de presare în corpul capsulei cu pistoane care tasează produsul aducându-l la acelaşi nivel, pistoanele acționând prin greutatea proprie sau au resort

C) *umplere şi dozare cu şurub*-un şurub dozator la partea inferioară a pâlniei de dozare care antrenează un volum determinat de material în capsulă

D) *umplere cu compresodozator*-un tub de dozare în interior cu piston cu arc; tubul este înpins în patul de pulbere, materialul este aspirat spre piston rezultând un dop de pulbere, care se compactează, ansamblul se ridică şi se aduce pe corpul capsulei, se împinge pistonul rezultând pulberea în capsulă

E) *sistem compresodepresor*-când cantitatea de pulbere nu este comprimată cu piston ci cu vid, apoi prin suprapresiune se umple capsula

F) *umplere cu disc de dozare* (dozare în alveole)-seamănă cu umplerea prin presare şi nivelare, cu diferența că presarea nu se face în corpul capsulei, ci în alveolele de pe discul dozator, apoi acest disc se roteşte, îşi schimbă poziția şi se aşează peste capsulele de pe disc fixiar pulberea este împinsă cu un piston în corpul capsulei; umplerea se poate face şi cu vid şi suprapresiune.

În afara pulberilor şi granulatelor, se pot introduce şi microgranule, granule, comprimate mici singure sau asociate cu pulberi, capsule mai mici în una mai mare rezultând asocieri pentru a separa componentele incompatibile sau pentru eliberarea programată (acțiune prelungită).

Se pot introduce şi amestecuri fluide în stare topită care se solidifică rapid la rece sau amestecuri fluide tixotrope.

După umplere, se închid capsulele prin aplicarea capacului, uneori împins cu aer comprimat. Simpla îmbucare a celor două jumătăți prezintă un risc de deschidere la numărare, divizare, ambalare, administrare, se evită deschiderea prin procedee de blocare.

Sigilarea capsulelor se face după închiderea prin topirea gelatinei în anumite puncte în care capacul vine peste corp, sau prin înmuierea învelişului la locul de îmbucare, sau cu o soluție colodiu pulverizată. Se poate aplica cu maşini speciale o folie de gelatină de altă culoare la locul de îmbucare-originalizare. Asigurarea închiderii se face şi cu capsule cu sistem propriu de blocaj, concepute astfel să aibă la închidere două poziții: de preblocare-când se separă uşor cele două părți prin tracțiune simplă, şi de blocaj, când nu se mai desfac uşor.

Sistemele de blocaj diferă de la formă la formă rezultând mai multe denumiri:

- formă de capsulă „snap-fit" = „coni-snap"
- formă „lock-caps"
- formă „star-lop"

Controlul capsulelor gelatinoase. Probele de control din F.R.X includ proba de dezagregare, uniformitatea masei şi dozarea.

- *testul de dezagregare*-determină timpul necesar eliberării conținutului din capsulă, în mediul lichid, în condițiile de lucru specificate.

Conform F.R. capsulele gastrosolubile se dezagregă în apă în maxim 30 min. dacă nu se prevede altfel. Conform F.R. capsulele enterosolubile să nu se dezagrege în soluție de pepsină acidă în 120 min., dar să se desfacă în maxim 60 min. în soluție alcalină de pancreatină.

- *uniformitatea masei*-se determină pe 20 de capsule
- *dozarea conținutului în substanțe active*-conform F.R.-se admit abateri mai mari sau mai mici în funcție de conținutul pe capsulă.

F.R. nu prevede determinarea limitelor de excipienți din conținutul capsulelor, dar se specifică la formulare că talcul trebuie să fie de maxim 3%, acidul stearic şi stearatu de Mg sau Ca maxim 1%, aerosilul maxim 10% (sunt agenți de curgele). Uneori se determină şi testul de dizolvare-cantitatea de substanță activă dizolvată într-un anumit timp după introducerea capsulei în mediul de dizolvare.

Conservarea. F.R. prevede că se păstrează în recipiente bine închise. Capsulele moi sunt sensibile la acțiunea lumini şi călduri datorită conținutului în

glicerină ca urmare conservarea trebuie să se facă într-o atmosferă uscată, la 20˚C, cu o umiditate maximă de 40%.

Capsulele se eliberează în flacoane de sticlă cu deschidere largă, cu dop de polietilenă sau flacoane din material plastic. Condiționarea unitară se face în blistere, pentru capsule operculate, rar pentru perle, pentru că nu oferă protecție superioară sticlei. Ambalarea unitară a capsulelor moi este mai bună în țări cu atmosferă umedă şi caldă (tropicală), când învelişul se poate înmuia rezultând o condiționare în folii de aluminiu şi polietilenă.

22.3.3. Microcapsulele

Sunt produse solide, pulverulente, constituite din înveliş continuu format din film de macromolecule care conține în interior o substanță solidă, moale sau lichidă. Se obțin prin microîncapsulare.

- este un procedeu modern de acoperire, care permite obținerea particulelor învelite cu dimensiuni între 1 şi 5000 de microni. Permite realizarea formei pornind de la substanțe solide suspendate în lichid sau de la picături de lichid dispersate micelar sau cu emulsie.

Acoperirea particulelor se face cu film continuu de macromolecule naturale sau de semisinteză sau sinteză, din unu sau mai mulți polimeri netoxici, alături de alte substanțe.

Microcapsulele au formă de pulberi, conținutul învelişului variază între 2% şi 40%.

Scopul: pentru asigurarea stabilități unor substanțe (acid ascorbic), pentru mascarea gustului şi mirosului neplăcut al componentelor, pentru o manipulare uşoară a substanțelor lichide (uleiuri volatile, soluții uleioase vitamine), pentru evitarea incompatibilităților, pentru evitarea acțiuni iritante pe mucoasa digestivă (KCl), pentru asigurarea efectului întârziat, pentru eliberarea prelungită a substanței active, pentru eliberarea dirijată sau la țintă a principiilor active.

Microcapsulele pot intra în pulberi compuse, comprimate, capsule operculate. Microcapeslele se obțin prin coacervare, polimerizare la interfață şi suspendare în curent de aer.

Metoda de coacervare-proces care se produce prin descărcarea electrică a macromoleculelor aflate în producție; aceste macromolecule nu sunt complet deshidratate. În stare de solid, părțile hidratate ale moleculei au sarcină electrică, la coacervare perd sarcina electrică, dar rămân hidratate. Moleculele se pot apropia mai puternic şi astfel pierd o parte din învelişul de hidratare ceea ce duce la formarea unui coacervat bogat în coloizi cu particule dense care se pot întrepătrunde una în funcție de alta, iar învelişul de solvatare ce rămâne menține o stare lichidă.

În starea de coacervare există un amestec de două faze lichide, dintre care una include multe componente coloide, iar cealaltă puține componente coloide. Se produce coacervarea simplă, atunci când: obținerea celor două faze se realizează

prin adaos de săruri ($(NH_4)_2SO_4$), prin adaos de alcool atunci când se modifică suprafața tensioactivă, sau prin modificarea pH-ului sau temperaturi.

Coacervare complexă -se folosesc polimeri cu sarcini (gelatină + gumă arabică).

Coavervarea se foloseşte pentru obținerea microcapsulelor când se asociază picături de lichid nemiscibil cu apa. Există 4 faze:

1) substanțele se dispersează sun formă de dispersie fină sau ca emulsie în soluția coloidală a materialului de acoperire (gelatină) rezultă un sistem bifazic

2) insolubilizarea parțială (coacervare) a polimerului prin modificarea pH-ului, temperaturi, adaos de alcool sau electroliți sau complexă atunci când se formează picături concentratede coloid sau coacervat rezultă sistem trifazic (soluție diluată, picături de coacervat, particule)

3) adsorbția picăturilor de coacervat pe substanța dispersată când se formează un înveliş care încorporează individual particulele dispersate; se agită amestecul şi se evită alipirea lor. Rezultă un sistem difazic (mediu de dispersie şi picături învelite în coacervate).

4) întărirea filmului format după separare prin uscare, chimic sau prin polimerizare.

-gelatina

-cazeina

-guma arabică

-derivați de celuloză

-polimeri sintetici

Polimerizarea interfacială (la interfață)

Este o variantă a coacervări, folosită la încapsularea substanțelor solubile în apă; lichidul de dispersie este solvent organic. La formarea învelişului se folosesc monomeri solubilizați în mediu şi care la adoas de catalizatori se adsorb pe particule de învelit rezultând peretele microcapsulei.

Se aplică pentru obținerea particulelor învelite de dimensiuni foarte mici (nanoparticule). Nanoparticulele au dimensiuni de 20, 30-500 nm, coloidale. Se obțin prin încapsulare soluții micelare apoase de substanță medicamentoasă. Nanosferele şi nanocapsulele sunt surse farmaceutice potențiale destinate pentru realizarea preparatelor parentelare (se administrează citostatice, adjuvanți imunologici, preparate cu acțiune prelungită şi sisteme cu eliberare la țintă).

Microîncapsulare prin suspendare în curent de aer. Peste pulberea suspendată în curent de aer se injectează suspensia fină de material de învelit când rezultă particule cu anumite dimensiuni ce se depun. Microcapsulele au dimensiuni diferite, depinde de gradul de finețe a pulberi, natura şi cantitatea materialului de acoperire, vâscozitate, viteza şi temperatura curentului de aer.

Obținerea microcapsulelor necesită aparatură specială, parametri de lucru respectați cu strictețe.

Capitolul XXIII

PREPARATE FARMACEUTICE ORALE CU ACȚIUNE PRELUNGITĂ

23.1. Generalități

Aceste preparate fac parte din marea grupă a preparatelor cu eliberare controlată-modificată, denumite cel mai recent preparate cu acțiune prelungită.

Aceste forme farmaceutice au fost concepute cu scopul de a se asigura, după administrare eliberarea substanțelor medicamentoase în organism în mod continuu, în cantitate constantă, un timp determinat. Cu alte cuvinte se asigură menținerea nivelului plasmatic (concentrației plasmatice) al substanței medicamentoase la valori aflate în domeniul terapeutic, fără oscilații semnificative între concentrația minimă şi cea maximă, atinse ca la preparatele obişnuite, o perioadă de timp determinată.

Prin administrarea medicamentelor clasice (convenționale) în doze terapeutice unitare, repetate la anumite intervale de timp, conform unor regimuri de dozare prestabilite, alcătuite pe principii farmacocinetice, se realizează în sânge concentrația terapeutică eficientă, dar, nivelul sanguin al acesteia fluctuează şi este influențat de numeroşi factori.

Pentru a menține constantă concentrația medicamentului în plasmă, fără variații între concentrația minimă şi maximă, este necesar ca substanța medicamentoasă să pătrundă în organism cu o viteză constantă, caracteristică unei cinetici de ordin zero.

O asemenea concentrație este realizată în special prin administrarea de medicamente sub formă de perfuzie (metronidazol, ampicilină, etc.), dar, în practică, acest lucru este imposibil de realizat în mod curent, cu excepția unor cazuri speciale, în care bolnavii sunt internați, când practicarea acestui procedeu se face oricum un timp limitat.

De aceea, au fost concepute forme farmaceutice din care *substanța medicamentoasă*, aşa cum am menționat anterior, este *cedată cu viteză controlată*, pentru asigurarea unui *nivel sanguin constant*, eficace pentru *o perioadă de timp* suficientă şi determinată, realizării efectului terapeutic.

Un preparat cu acțiune prelungită conține o cantitate de substanță activă echivalentă cu mai multe doze. O cantitate corespunzătoare unei doze acționează imediat după administrare, celelalte fiind eliberate treptat şi producând efectul terapeutic pe o perioadă de timp cunoscută.

Istoric. Primele preparate de acest fel, au fost implantate în țesuturi animale, urmărind suplinirea deficitului funcțional al unor glande endocrine.

Pe măsura evoluției farmacocineticii, studiile privind obținerea unor preparate farmaceutice cu acțiune prelungită au înregistrat progrese, elaborându-se în prezent preparate cu acțiune prelungită pentru administrarea orală, dar şi intraoculară, intravaginală, intrareactală, intradermică, parenterală – preparate din care substanțele active sunt eliberate cu o viteză prestabilită.

Există astfel diverse denumiri, care semnifică aproximativ acelaşi lucru:

- ✓ preparate farmaceutice cu cedare controlată – modificată;
- ✓ preparate farmaceutice cu acțiune retardată – susținută, programată;
- ✓ preparate farmaceutice cu cedare lentă – continuă.

Termenul de cedare controlată (modificată) este ceva mai larg, incluzând mai multe tipuri de preparate:

- ➢ cu cedare susținută;
- ➢ cu cedare întârziată;
- ➢ cu cedare repetată.

Clasificare

1. după intervalul de timp în care se instalează efectul terapeutic, din momentul administrării, preparatele orale se împart în:

➢ ***preparate farmaceutice cu acțiune instantanee***

Cedarea (eliberarea) substanțelor medicamentoase se realizează aproape în momentul administrării.

În această grupă sunt cuprinse:

- *comprimatele sublinguale;*
- *comprimatele efervescente*;

Comprimatele efervescente se administrează după dizolvare sau dispersare în apă, cu condiția ca substanțele medicamentoase să nu precipite în sucul gastric.

➢ ***preparate farmaceutice cu acțiune imediată***

Cedarea substanțelor medicamentoase se realizează în maxim o oră de la administrare.

Din această grupă fac parte:

- *majoritatea comprimatelor neacoperite* (cu dezagregare conform F.R. X. în cel mult 15 minute);
- *comprimatele acoperite gastrosolubile* care se dezagregă în cel mult o oră în soluție acidă de pepsină;

➢ ***preparate farmaceutice cu acțiune întârziată*** (delated action)

Efectul terapeutic se instalează la câteva ore (2-3-4 ore) de la administrare.

Din această grupă fac parte:

- *comprimatele enterosolubile neacoperite.*

➢ ***preparate farmaceutice cu acțiune prelungită, susținută, cu cedare lentă, încetinită***

Prolonged / sustained / slow

După administrarea acestor preparate efectul apare imediat (maxim o oră) şi se menține constant mai multe ore (8-12 ore). Se includ în această grupă:

- *preparate cu acțiune prelungită sau capsule operculate* cu acțiune prelungită, care conțin granulate retardate diferit;
- *sisteme terapeutice orale*, cu efect timp de mai multe zile;

Preparatele farmaceutice cu cedare controlată (modificată) se pot împărți în:

➢ ***preparate farmaceutice cu acțiune întârziată*** (delayed) – substanțele medicamentoase sunt eliberate după ce învelişul s-a dezagregat în intestin (exemplu: comprimatele enterice);

➢ ***preparate farmaceutice cu acțiune repetată*** (repeted action) – conțin 2 sau 3 doze de substanțe active separate între ele. Prima doză reprezintă doza de atac, iar celelalte sunt doze de întreținere, care sunt eliberate eşalonat, la anumite intervale de timp. Aici se includ comprimatele cu nucleu şi înveliş gastrorezistent peste care se aduce un strat de material cu doza inițială.

➢ ***preparate farmaceutice cu acțiune prelungită (cu eliberare susținută).*** Sunt realizate astfel încât, după administrare ating prompt concentrația plasmatică eficientă, care apoi se menține la această valoare 12 ore. Concentrația plasmatică poate să scadă treptat, dar menținându-se totuşi în domeniul terapeutic.

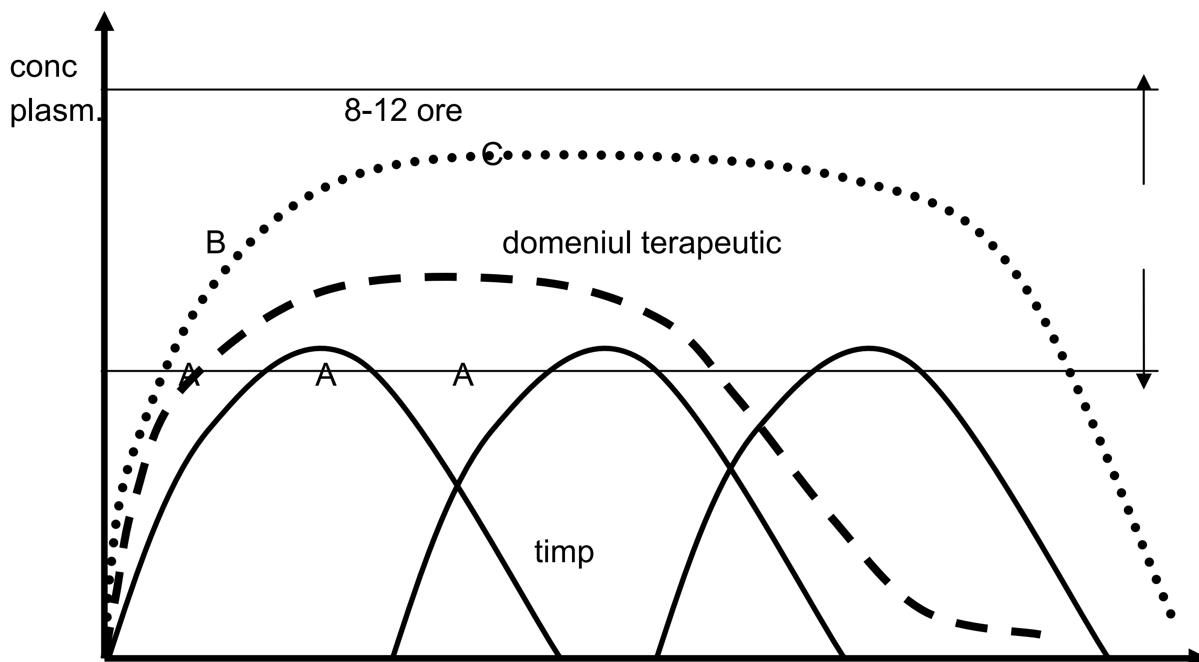


Fig.nr.66. Comportarea formei farmaceutice după administrare: A – eliberare imediată; B – acțiune repetată; C – acțiune prelungită

Efectul prelungit al preparatelor farmaceutice orale se obține prin:

- ✓ *mijloace fiziologice*

De exemplu prin reducerea vitezei de eliminare a substanțelor active. Este un procedeu greu de realizat şi nu lipsit de pericole.

- ✓ *mijloace chimice*

Se folosesc derivați mai puțin solubili ai substanței active, sau se modifică molecula substanței active încât biotransformarea sa în organism să fie întârziată. Este cazul sulfamidelor sau derivaților fenotizinici. Şi acest procedeu este greu de realizat şi ține de sinteza chimică.

- ✓ *mijloace tehnologice*

Printr-o formulare şi preparare prin care substanța activă să fie eliberată cu o viteză controlată, care să se facă în acelaşi ritm cu metabolizarea ei şi eliminarea din organism.

Preparatele cu acțiune prelungită sunt realizate în special prin mijloace galenice, urmărindu-se o micşorare a vitezei de cedare a substanțelor active din forma farmaceutică, deci diminuarea constantă a vitezei de absorbție în organism, deci diminuarea timpului de acțiune.

Avantajele preparatelor cu acțiune prelungită

1. se evită fluctuațiile în concentrație a substanțelor active (întâlnite la preparatele obişnuite, administrate de mai multe ori pe zi);
2. se reduce numărul şi frecvența administrării dozelor de obicei la 1-2 administrări pe zi (dimineața şi seara);
3. comoditate de administrare, prin mărirea intervalului dintre administrări şi eliminarea administrării în timpul nopții; deci îmbunătățirea cooperării la tratament a pacientului, a compleanței;
4. se micşorează riscul de a omite anumite administrări sau de a depăşi momentul în care trebuie ingerat medicamentul;
5. se micşorează incidența apariției unor efecte secundare nedorite, prin reducerea numărului de administrări şi controlului vitezei de cedare şi al concentrației plasmatice a substanței medicamentoase şi al metaboliților săi.

Dezavantaje

1. formularea, prepararea, echipamentele tehnologice sunt costisitoare;
2. tractul digestiv nefiind uniform din punct de vedere al alcătuirii şi fiziologiei, se pot produce dereglări de absorbție, care poate fi prea rapidă şi o cantitate prea mare de substanță medicamentoasă poate trece în sânge, cu apariția efectelor toxice; este posibil ca absorbția să fie prea lentă şi apare nerealizarea răspunsului dorit; mai ales la bătrânii care au tranzitul intestinal mai lent apare pericol de acumulare a substanței medicamentoase, cu un nivel sanguin prea ridicat ceea ce duce la apariția efectelor toxice.

Preparatele cu acțiune prelungită se obțin din substanțe medicamentoase:

- ✓ cu timp de înjumătățire cuprins între 4-6 ore;
- ✓ cu indice terapeutic relativ mare (diferența dintre doza utilă şi doza maximă este mare);

Realizarea preparatelor cu acțiune prelungită se recomandă atunci când se administrează în afecțiuni care necesită pentru vindecare, o durată mare de timp:

- antihistaminice;
- sedative;
- antispastice;
- antiaritmice;
- hipotensive;
- antitusive.

Nu sunt recomandate aceste preparate pentru:

- ➢ substanțe cu timp de înjumătățire mai mic de o oră sau mai mare de 12 ore;
- ➢ substanțe cu indice terapeutic mic;
- ➢ substanțe care se acumulează sau elimină greu din organism.

Preparatele cu acțiune prelungită se realizează sub formă de:

- comprimate;
- granulate;
- minigranulate;
- sisteme terapeutice.

Procedee de obținere

- granulare umedă folosind ca lianți:
  - ➢ soluții de substanțe puțin solubile sau insolubile;
  - ➢ substanțe cu p.t. scăzut, în care, în stare topită se încorporează substanța medicamentoasă;
  - ➢ alte materiale care permit: granularea, acoperirea, includerea, legarea sau orice altă cale care permite limitarea solubilizării sau dizolvării substanțelor active, cu cedare lentă.

Procedeele se clasifică în două categorii:

1. procedee care constau în separarea particulelor de substanță activă în mai multe fracțiuni şi prelucrarea lor în granulate (acestea se tratează diferit) cu viteze de cedare sau dizolvare diferite.

Granulatele:

a. se amestecă şi se comprimă;
b. se comprimă separat în înveliş şi nucleu;
c. se obțin comprimate cu mai multe straturi;

2. procedee în care substanțele active sunt reținute pe un suport din care se eliberează apoi, progresiv.

Se pot utiliza fie:

- ✓ matrițe – sisteme matriceale, din care substanțele active sunt eliberate lent prin diverse procese (difuziune, osmoză);
- ✓ răşini schimbătoare de ioni, care formează cu substanțele active complecşi din care acestea sunt eluate (spălate) la traversarea tractului gastro-intestinal de către sucurile digestive (în funcție de pH-ul şi conținutul ionic al acestora).

23.2. Tipuri de preparate cu acțiune prelungită

a). preparate obținute pe principiul separării particulelor în mai multe fracțiuni acoperite diferit

- comprimate obținute din granulate retardate diferit
- capsule operculate cu granule sau microgranule retardate diferit (spansule)

Retardarea se realizează prin folosirea de:

- ✓ substanțe lipofile: grăsimi, ceruri, alcooli graşi superiori, acizi graşi superiori;
- ✓ derivați de celuloză insolubili: EC, acetoftalat de celuloză cu adaos de plastifianți;
- ✓ rezine vinilice;
- ✓ rezine acrilice;

Se obțin preparate cu cedare controlată prin dizolvarea substanțelor active solubile în apă, se folosesc excipienți greu solubili în apă pentru a încetini dizolvarea.

Aceste substanțe se folosesc pentru a acoperi granulatele cu învelişuri de diferite grosimi.

Pentru a obține comprimate se amestecă grupe de granulate diferit acoperite şi o grupă de granulate neacoperite şi se aglutinează cu lianți care asigură desfacerea imediată a comprimatelor.

Prima grupă (granulatele neacoperite) reprezintă doza de atac, iar celelalte grupe reprezintă dozele de întreținere, din care substanțele medicamentoase sunt cedate lent.

De obicei, granulatele se colorează diferit rezultând granulate marmorate.

Exemple:

Spacetab (Sandoz) – granulate cu alcaloizii din beladona şi luminal sau tartrat de ergotamină.

Prepararea comprimatelor se realizează pe principiul acoperirii (învelirii) sau încorporării în masa de excipient.

Se prepară capsule operculate care conțin granule acoperite diferit.

Se pot obține şi granule sau microgranule care se condiționează în capsule operculate. O primă grupă de granulate sunt netratate şi cedează imediat substanțele active, constituind doza inițială, celelalte grupe, cele acoperite cu învelişuri de compoziție şi grosimi diferite eliberează progresiv substanțele medicamentoase, şi reprezintă dozele de întreținere.

În mod obişnuit prin utilizarea unor învelişuri cu grosimi diferite se obține un efect de dozare pulsator.

Granulele se pot obține:

- fie pornind de la un sâmbure inert, foarte mic (un cristal de zahăr), pe care se aplică învelişuri continue de substanțe active şi excipient sau substanțe active şi material de retardare. Acestea se adaugă sub formă de soluții, fin pulverizare în turbină.

- fie pornind de la particule de substanțe active de o anumită mărime, dintre care unele se adaugă ca atare, iar altele se acoperă cu învelişuri de retardare în solvenți volatili.

Operația de acoperire durează până la obținerea de granule sferice, de aceeaşi mărime.

Aşa cum am menționat, desfacerea diferită a granulelor se realizează prin:

- ✓ varierea concentrației soluției agentului de acoperire;
- ✓ varierea numărului de aplicații (deci grosimea învelişului);
- ✓ folosirea de compoziții diferite pentru acoperire (diferă natura agentului de acoperire).

Granulele tratate diferit sunt şi colorate diferit, şi se introduc în capsule operculate în număr de 50-400, sub forma a 2-8 fracțiuni.

Se întâlnesc sub diverse denumiri:

Spansule, Duro-cap, Granu-cap, Prolong-sule.

b).comprimate cu nucleu care cedează lent substanța activă

aceste preparate sunt constituite dintr-un nucleu care conține o cantitate de substanțe active, reprezentând o singură fracțiune, sau două sau mai multe fracțiuni (granulate). Substanța medicamentoasă din nucleu este cedată lent fiind retardată diferit. Peste nucleu se aplică un înveliş, care conține doza de atac, cu particule neacoperite, cu dezagregare imediată.

Acest tip de preparat se obțin prin:

- dublă comprimare;
- drajefiere.

Se întâlnesc sub diverse denumiri:

Exten-tab, Long-tab, Dura-tab.

c). comprimate cu acțiune repetată

Sunt comprimatele care conțin două doze de substanțe medicamentoase.

Nucleul, de fapt un comprimat, conține substanțe medicamentoase ce constituie a doua doză de substanță medicamentoasă, iar la exterior nucleul este acoperit de un film gastro-rezistent. Peste film se aduce un strat de material care conține prima doză de substanță medicamentoasă.

Acest gen de preparate sunt greu de realizat.

23.3. Procedee bazate pe sisteme matriceale

Comprimate cu matriță (sisteme matriceale). Sunt comprimatele în care substanța medicamentoasă este inclusă într-o rețea de canalicule foarte fine, denumită matriță (matrice), care de regulă este inertă şi are forma unui comprimat.

Matrița formează un suport (schelet), care-şi menține structura în tractul gastro-intestinal, iar substanța activă difuzează lent şi în mod regulat, în decurs de câteva ore.

Efectul imediat este realizat prin cedarea mai rapidă a substanței medicamentoase din exteriorul matriței.

Există trei tipuri de matrițe, în funcție de natura acestora, de fapt în funcție de natura materialelor componente:

1. ***matrițe inerte, hidrofobe*** (lipidice, insolubile, ceroase, erodabile)

Sunt constituite din:

- mono, di şi trigliceride;
- ceruri (de albine, Carnauba);
- acizi graşi;
- alcooli graşi (cetilic, cetilstearilic);
- esteri (monostearat de propilenglicol, monostearat de zaharoză, distearat de zaharoză).

Se obțin prin:

- ✓ granulare umedă;
- ✓ granulare uscată;
- ✓ comprimare directă.

Conțin până la 60% substanțe active.

Eliberarea substanțelor active din aceste matrițe se face prin:

- difuziune lentă în sucul gastric;
- difuziune lentă însoțită de eroziune sub acțiunea lipazelor şi a variațiilor de pH din mediul intestinal (când în compoziția matriței se găsesc substanțe care se dezagregă sub acțiunea enzimelor: gliceride sau acizi graşi);

2. ***matrițe inerte hidrofile***

Acestea sunt constituite din polimeri hidrofili care, în contact cu apa se îmbibă, îşi măresc volumul şi dau o masă vâscoasă, un gel, prin care migrarea substanței medicamentoase se face lent.

Ca materiale se folosesc:

- derivați de celuloză: HPMC, MC, HEC, CMCNa;
- alginați;
- agar-agar;
- carbopol.

3. ***matrițe plastice (inerte, insolubile).***

Reprezintă de fapt adevăratele matrițe. Sunt constituite dintr-un suport polimeric poros şi inert, neerodabil, insolubil. Nu-şi măreşte volumul în mediu apos şi nu prezintă interacțiune chimică sau de altă natură cu substanțele active şi cu sucul intestinal.

Eliberarea substanței medicamentoase este controlată de structura poroasă a matriței şi se produce prin difuziune după ce, fluidul din exterior a pătruns prin capilaritate în interiorul matriței şi a dizolvat substanțele active.

Cedarea este independentă de pH şi de acțiunea enzimelor.

Materialele folosite pentru realizarea acestor tipuri de matrițe sunt:

- ✓ polietilena;
- ✓ clorura de polivinil;
- ✓ copolimeri de acetat şi clorură de vinil;
- ✓ copolimeri acrilici;
- ✓ poliamide;
- ✓ siliconi;
- ✓ etilceluloză.

23.4. Preparate obținute prin formare de complecşi

În aceste preparate substanța activă este reținută prin fixare pe răşini schimbătoare de ioni, insolubile. De aici substanțele medicamentoase sunt eluate treptat de sucurile digestive. Răşinile au grupări cu capacitate de a forma săruri (complecşi) cu substanțele medicamentoase.

Se folosesc rezine sulfonice sau carboxilice pentru substanțe active cu caracter bazic, de exemplu alcaloizi. Deplasarea substanțelor bazice din complex de către sucurile digestive se face datorită H^+ sau altor cation.

Dacă substanța activă este acidă, se va lega de răşini schimbătoare de ioni şi deplasarea ei se face de către Cl^- sau alți anioni.

Metoda este aplicabilă pentru substanțe active ionizabile şi care se administrează în doze mici, datrită puterii de fixare limitată a răşinii.

Eliberarea depinde de variațiile de pH din tractul digestiv.

Precauții legate de preparatele orale cu acțiune prelungită

- procedeul utilizat pentru realizarea reparatelor nu trebuie să diminueze sau să anuleze efectul urmărit;
- preparatele obținute pe principiul învelirii cu substanțe grase sau cele cu matrițe hidrofobe, nu se administrează cu băuturi cade, care pot distruge sistemul de cedare lentă a substanței medicamentoase;
- dacă excipienții de retardare sunt solubili în solvenți organici, aceste preparate nu trebuie asociate cu băuturi alcoolice;
- nu se recomandă fracționarea acestor preparate; prin rupere comprimatele cu matriță îşi modifică geometria şi caracteristicile de cedare calculate pentru forma inițială;
- la Spansule (capsule operculate), fragmentarea dozelor modifică echilibrul de repartiție al granulelor.

23.5. Sisteme terapeutice orale

Ca formă de prezentare sunt:

- comprimate (forme convenționale);
- dispozitive, mecanisme (devices) care se aplică la locul de acțiune, cedând substanța medicamentoasă cu viteză prestabilită.

Sistemele terapeutice de uz intern cedează substanțele active pe baza diferenței de presiune osmotică dintre soluția obținută prin dizolvarea substanței medicamentoase în interiorul sistemului şi cea din mediul biologic unde este introdus sistemul respectiv. Eliberarea soluției medicamentoase se face printr-un orificiu astfel conceput încât să se regleze debitul de cedare.

S.T.O. – sisteme terapeutice orale bazate pe osmoză, denumite OROS, au formă de comprimate şi sunt constituite dintr-un nucleu cu substanță medicamentoasă solubilă în apă şi un înveliş format dintr-o membrană semipermeabilă prevăzută cu un orificiu.

Prin înveliş este permisă pătrunderea apei în interiorul sistemului, spre centrul comprimatului, când se obține o soluție saturată de substanță medicamentoasă şi ca rezultat al măririi presiunii interne, soluția saturată este pompată prin orificiul de cedare, cu o viteză reglată.

Viteza de eliberare este constantă, cu condiția ca să existe un exces de substanță medicamentoasă în comprimat (în rezervor) pentru a forma o soluție saturată (cinetică de ordin zero).

Viteza de eliberare descreşte rapid când concentrația soluției din interior scade sub cea de saturație.

Mecanismul cedării este bazat pe presiunea osmotică diferită între cele două compartimente separate, reprezentate de rezervorul sistemului, care conține substanța medicamentoasă şi mediul exterior.

Sistemele eliberează substanțele medicamentoase independent de:

- motilitatea intestinală;
- pH-ul mediului,

De acea sunt pretabile pentru cedarea prelungită a substanțelor medicamentoase în tractul digestiv.

Aceste preparate sunt denumite sisteme OROS.

Se folosesc pentru administrarea teofilinei, clorurii de potasiu, etc.

Formularea şi fabricarea acestor preparate, cu acțiune prelungită, trebuie foarte bine pusă la punct, şi în prezent, aceste tipuri de preparate sunt destul de limitate ca număr față de cele convenționale.

Bibliografie

1. Aiache J.M., Aiache S., Rennoux R. – Initiation a la connaissane du medicament, Ed. Masson, 2eme ed., Paris, 1995;
2. Ashford M. - The gastrointestinal tract – physiology and drug absoption,in Aulton M. E.: Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, Churchill Livingstone, 2002;
3. Bauer KH, Fromming KH, Fuhrer C. – Pharmazeutiche Technologie, 4 Auflage, G.Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1993;
4. Buri P. – Formes nasale, Ecole Romande de Pharmacie, Universite de Geneve, 1995;
5. Buri P., Puisieaux Fr., Doelker E., Benoit J.P. – Formes pharmaceutiques nouvelles, Ed. Technique et Documentation, Paris, 1986;
6. Chien Y.W. – Novel Drug Delivery System, ch.3, 2nd, Ed.M.Dekker Inc., New York, 1992;
7. Chien Y.W. – Biopharmaceutics basis for transmucosal delivery, "STP Pharma", 5(4), 1995;
8. Collett M.Diana, Aulton E.Michale – Pharmaceutical Practice, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1990;
9. Collett J., Moreton C. - Modified release per-oral dosage forms, în Aulton M. E.: Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, Churchill Livingstone, 2002;
10. Dumitrescu Ana Maria, Lupuleasa D., Hîrjău Victoria, Petcovici Paula-Tehnică Farmaceutică, Lucrări Practice, Ed. Tehnoplast Company SRL, Bucureşti, 1995;
11. Dumitrescu Ana Maria, Lupuleasa D., Hîrjău Victoria – Curs de tehnică farmaceutica, vol.I, Ed.Tehnoplast Company SRL, Bucureşti, 1995;
12. Fica Cornelia – Îndreptar practic pentru prepararea medicamentelor, Ed.Medicală, Bucureşti, 1983;
13. Garlen D. – Pharmaceutical Dosage Forms. Disperse systems: Toothpastes, Ed.by lieberman A.H., Riegler M.S., Banker G.S., Ed. M.Dekker Inc., Philadelphia, Vol.2, 1991;
14. Grecu I., Curea Elena – Stabilitatea medicamentelor, Ed. Medicală, Bucuresti, 1987;
15. Grecu I., Popovici V. – Substanțe farmaceutice auxiliare, Ed.Facla, Timişoara, 1988;
16. Hârjău Victoria – Forme farmaceutice cu eliberare modificată, Ed. Universității din Oradea, 2003;
17. Hogan J. - Coating of tablets and multiparticulates, în Aulton M. E.: Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, Churchill Livingstone, 2002;
18. Jantzen G. M., Robinson J. R. - Sustained- and controlled-release drug delivery systems, în Modern Pharmaceutics, ed. Banker G. S., Rhodes C. T., vol. 121, 4th ed., M. Dekker Inc., New York, 2002;
19. Jung Y. J., Jeoung S. L., Young M. K.: J. Pharm. Sci., 89 (5), 549 – 556 (2000);
20. Le Hir A. – Pharmacie Galenique, 7eme ed., Ed. Masson, Paris, 1995;
21. Leucuța S.E. – Tehnologia formelor farmaceutice, Ed.Dacia, Cluj-Napoca, 1995;

22. Leucuța S.E. – Tehnologie farmaceutică industrială, Ed.Dacia, Cluj, 2001;
23. Leucuța S.E. – Introducere în biofarmacie, Ed.Dacia, Cluj Napoca, 1975;
24. Leucuța S.E. – Farmacocinetica în terapia medicamentoasă, Ed.Medicală, Bucureşti, 1989;
25. Leucuța S.E. – Biofarmacie şi farmacocinetică, Ed.Dacia, Cluj Napoca, 2002;
26. Lupuliasa D., Vicaş Laura, Moisa Corina – Prepararea medicamentelor. Dispersii moleculare, Ed.Universității din Oradea, 2003;
27. Lupuliasa D., Vicaş Laura, Moisa Corina – Prepararea medicamentelor. Forme farmaceutice solide, Ed.Universității din Oradea, 2004;
28. Lupuliasa D., Vicaş Laura, Moisa Corina – Prepararea medicamentelor. Forme farmaceutice sterile, Ed. Universității din Oradea, 2006;
29. Muranishi S. – Characteristics of drug absorbtion via the rectal route, Meth. Find.Exp.Clin Pharmacol.", 6 , pag. 763 – 766, 1984;
30. Rolland M. – Pharmacie Galenique, Ecole de Pharmacie, Louvain Le Neuve, Bruxelles, 1990;
31. Rudnic M. E. Kottke M. - Tablet dosage forms în Modern Pharmaceutics Dosage Forms, 4 th ed., (ed. Banker S.G. Rhodes C.T. Marcel Dekker Inc. New York, 2003;
32. Popovici Adriana şi colab. – Bazele teoretice ale tehnologiei farmaceutice, Ed. Mirton, Timişoara, 1998;
33. Popovici Adriana, Ban I. – Supozitoare, Ed.Medicală, Bucureşti, 1988;
34. Popovici Adriana, Gafițianu Eliza, Suciu Gh., Motocescu Raisa – Preparate farmaceutice, Ed.Medicală, Bucureşti, 1987;
35. Popovici Adriana – Reologia formelor farmaceutice, Ed.Medicală, Bucureşti, 1985;
36. Popovici Iuliana, Lupuleasa D.- Tehnologie farmaceutică, vol.I, Ed.Polirom, Iaşi, 1997;
37. Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21 st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005;
38. Stănescu V.- Tehnică farmaceutică, Ed.Medicală, Bucureşti, 1983;
39. Swarbrick J.,Boyla N.J.C. – Dental Products, in: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, ed.M.Dekker Inc, New York, Basel, vol.3, 1990;
40. Voigt R. - Pharmazeutische Technologie fur Studium und Beruf, Ullstein Mosby, Berlin, 1995;
41. Vicaş Laura Grațiela – Tehnică Farmaceutică, Ed.Universității din Oradea, Oradea, 2003;
42. * * * - Farmacopeea Română, ed.a X a, Ed.Medicală, 2005;
43. * * * - Farmacopee Română, ed.a IX a, ed.Medicală, 1976;
44. * * * - Pharmacopee Francaise, X^{eme} ed., Paris, 1989;
45. * * * - U.S.P. ed. 26, 2005;
46. * * * - Farmacopeea Europeană, ed.5.0, 2006;
47. * * * - Reguli de Bună Practică Farmaceutică stabilite de Federația Internațională Farmaceutică, 1993.